

Les effets de la cortisone sur la morphologie et les fonctions des glandes endocrines

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jaqueline GUIGNARD

de

Genève et Le Chenit (Vaud)

Thèse N° 2386

GENÈVE
IMPRIMERIE H. STUDER S. A.
1956

Les effets de la cortisone sur la morphologie et les fonctions des glandes endocrines

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jaqueline GUIGNARD

de

Genève et Le Chenit (Vaud)

Thèse N° 2386



GENÈVE

IMPRIMERIE H. STUDER S. A.

1956

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur R.-S. Mach, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 juin 1956.

Le Doyen :

Fernand CHATILLON.

Thèse N° 2386.

Nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur R.-S. MACH notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous adressons nos sincères remerciements au Professeur E. RUTISHAUSER, qui a bien voulu nous prodiguer ses conseils pour la partie anatomo-pathologique de ce travail.

Que Monsieur le Dr P. DUCOMMUN, médecin-adjoint à la Clinique Thérapeutique, veuille bien trouver ici nos sentiments de reconnaissance pour l'intérêt bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner tout au long de l'élaboration de cette thèse et pour la grande part qu'il a prise à sa réalisation.

A MES PARENTS

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	7
I. ETUDES EXPÉRIMENTALES	8
Les effets de la cortisone sur l'hypophyse	8
Action de la cortisone sur la surrénale	10
Interaction stéroïdes-cortisone	13
Les effets de la cortisone sur la thyroïde	14
Les effets de la cortisone sur le pancréas	17
Action de la cortisone sur le testicule et l'ovaire	17
II. OBSERVATIONS CLINIQUES	19
Les effets de la cortisone sur l'hypophyse	19
Les effets de la cortisone sur la pigmentation	20
Les effets de la cortisone sur la surrénale	20
Aspect clinique de la dépression surrénalienne cortiso-	
nique	21
Prévention de l'atrophie surrénalienne au cours du	
traitement	23
Utilisation de la cortisone dans le syndrome adréno-génital	24
Les effets de la cortisone sur la thyroïde	26
Les effets de la cortisone sur le pancréas et sur le méta-	
bolisme des hydrates de carbone	27
Les effets de la cortisone sur les organes génitaux	28
III. OBSERVATIONS PERSONNELLES	
4 cas avec description histologique des glandes endocrines .	30
Planches	36
IV. DISCUSSION	38
V. CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	47

LES EFFETS DE LA CORTISONE SUR LA MORPHOLOGIE ET LES FONCTIONS DES GLANDES ENDOCRINES

INTRODUCTION

La cortisone est utilisée aujourd'hui en thérapeutique principalement pour son action anti-inflammatoire. Il ne faut pas perdre de vue cependant qu'elle est une hormone surrénalienne et qu'à ce titre, elle s'intègre dans un système de régulation intéressant la plupart des glandes endocrines.

On sait que l'hypophyse est soumise à l'action de l'hormone sécrétée par la glande périphérique qu'elle stimule; l'action de la cortisone sur l'hypophyse se marque par des modifications morphologiques et fonctionnelles. La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que la cortisone inhibe la sécrétion d'ACTH; leurs travaux expérimentaux ne permettent pas de préciser si l'hormone corticotrope s'élabore dans les cellules éosinophiles ou dans les cellules basophiles. D'une manière générale, il semble que, chez l'homme, la transformation hyaline de la cellule basophile rappelant la cellule de Crooke, représente la réponse morphologique à l'action de la cortisone.

La cortisone n'agit pas électivement sur la sécrétion corticotrope. Il existerait un équilibre inverse entre certaines stimulines. Ainsi le stress, qui augmente la sécrétion d'ACTH peut être suivi d'une aménorrhée par inhibition de la sécrétion des gonadotrophines. Réciproquement, dans le syndrome adrénogénital, de hautes doses de cortisone peuvent permettre la libération des gonadotrophines par inhibition de la sécrétion d'ACTH. Les effets de la cortisone sur la sécrétion de l'hormone thyroïdienne sont encore mal définis. L'hypothyroïdie qui survient au cours du traitement cortisonique semble secondaire à une exagération de l'élimination iodée urinaire, plutôt qu'à une inhibition de la sécrétion de TTH.

L'inhibition transitoire de la sécrétion d'ACTH va entraîner l'atrophie et l'hypofonctionnement de la surrénale. De nombreuses observations cliniques ont attiré l'attention sur les signes d'hyposurrénalisme tels que la fatigabilité et l'hypotension à la suite de traitements prolongés à la cortisone.

Il existe enfin un système d'interaction périphérique entre les diverses glandes endocrines. On observe chez le cobaye, par exemple, que l'administration de cortisone entraîne une hyperplasie des îlots de Langerhans avec augmentation de la sécrétion d'insuline.

Nous nous proposons de revoir les divers effets de la cortisone sur la morphologie et les fonctions des glandes endocrines. Nous rapportons quatre observations de la Clinique Thérapeutique avec étude histologique des glandes endocrines après traitement prolongé à la cortisone, dans trois cas, et à la Prednisone dans le dernier cas.

I. ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

1. *Les effets de la cortisone sur l'hypophyse*

Les modifications morphologiques hypophysaires dues à la cortisone sont difficilement appréciables chez l'animal. Winter et coll. (1950), Halmi (1951), Bastenie et coll. (1952 *b*) ne trouvent pas de transformation pondérale ou histologique notable chez le rat, après administration de trois à 5 mg. de cortisone pendant vingt jours et plus. Antopol (1953), chez la souris, observe une diminution du poids de la glande dont les cellules éosinophiles hypotrophiques perdent leur affinité pour le colorant, devenant neutrophiles ou légèrement basophiles. Tuchmann-Duplessis (1951 *b* et *c*), administrant l'hormone au rat surrénalectomisé, décrit chez ce dernier une diminution du nombre et de la taille des cellules chromophiles, une dégranulation des cellules basophiles et éosinophiles.

Après administration de 5 mg. de cortisone pendant 12 jours, la glande présente un aspect chromophile avec prédominance des cellules basophiles, qui sont en majorité de taille moyenne, les grosses cellules à appareil de Golgi étant rares, et la transformation hyaline exceptionnelle; les cellules éosinophiles sont bien granulées, parfois hypertrophiées; les cellules chromophobes ont diminué de nombre.

Certains travaux, ceux de Tuchmann-Duplessis (1951 *b* et *c*), chez le rat, d'Angelo et coll. (1948), chez le cobaye, suggèrent que la sécrétion d'ACTH aurait lieu au niveau des cellules basophiles; d'autres, au contraire, qu'elle se produirait au niveau des cellules éosinophiles (Finerty et coll. (1949), chez le rat, Antopol (1953) chez la souris, Desclaux et coll. (1953), Herlant (1953) chez les bovidés). Chez le cobaye, le jeûne qui déterminerait une hypersécrétion d'ACTH, provoque une hypertrophie surrénalienne. A l'examen histologique de l'hypophyse, on note une diminution des cellules éosinophiles, accompagnée d'une augmentation des cellules basophiles. On pourrait en conclure que la basophilie est liée à une augmentation de la sécrétion d'ACTH (d'Angelo et coll. 1948). Ce fait est confirmé par Tuchmann-Duplessis (1951 *c*) qui observe chez le rat surrénalectomisé et traité à la cortisone une dégranulation des cellules basophiles de l'hypophyse. Cependant une série

d'expériences indiqueraient que les cellules éosinophiles ne sont pas étrangères à la sécrétion d'ACTH chez le rat. L'hypertrophie surrénalienne compensatrice de la surrénalectomie unilatérale s'accompagne d'une hyperplasie des cellules éosinophiles au niveau de l'hypophyse (Finerty et coll. 1949). Ainsi que nous l'avons cité plus haut, on observe chez la souris la disparition de la colorabilité des cellules éosinophiles sous l'influence de la cortisone (Antopol 1953). Enfin, si l'on injecte à des rats hypophysectomisés des granulations éosinophiles obtenues par centrifugation d'hypophyse de bovidés, il se produit, au bout de quelques jours, une hypertrophie surrénalienne. Ces modifications ne s'observent pas si l'on injecte au rat hypophysectomisé le liquide de centrifugation dépourvu des granulations éosinophiles (Desclaux et coll. 1953, Herlant 1953).

La quantité d'ACTH sécrétée serait fonction du taux d'hormones cortico-surrénales en circulation. Une stéroïdémie élevée ralentirait la sécrétion corticotrope, une stéroïdémie abaissée, la stimulerait. De nombreuses observations semblent défendre cette théorie de Sayers (1950 *a*) : par exemple, la rapidité de régénération des surrénales à partir de restes du cortex (Ingle et coll. 1938 *a*) et l'hypertrophie compensatrice de la glande restante après surrénalectomie unilatérale, à condition qu'on n'ait pas pratiqué d'hypophysectomie (MacKay 1926). D'autre part, une stéroïdémie élevée par administration prolongée d'extraits surrénaux (Ingle et coll. 1938 *a*), de désoxycorticostérone (Selye 1940) ou de cortisone (Wells et coll. 1940) provoque une atrophie surrénalienne. L'administration simultanée d'ACTH permet d'inhiber cette réaction (Ingle et coll. 1938 *b*). Enfin, les expériences de Long (1947 *a* et *b*) et de Sayers et coll. (1947) mettent en évidence l'effet inhibiteur des extraits surrénaux sur la chute du contenu en acide ascorbique consécutive à l'exposition au froid, à la surrénalectomie unilatérale et à l'administration d'adrénaline ou d'histamine; celles de Gemzell et coll. (1951) démontrent une augmentation de l'ACTH dans le sang du rat surrénalectomisé.

Selon Tuchmann-Duplessis (1951 *a*), la Cortisone paraît agir en favorisant l'accumulation d'ACTH au niveau de l'hypophyse antérieure et en s'opposant à sa libération dans la circulation. Cet auteur met en évidence une hypertrophie surrénalienne en injectant chez le rat hypophysectomisé l'hypophyse de rats préalablement traités à la cortisone.

Il faut toutefois remarquer que les doses de corticoïdes utilisées chez le rat par Long (1947 *a* et *b*) et par Sayers et coll. (1947) pour inhiber la sécrétion d'ACTH pendant le stress sont très élevées. La cortisone, à des doses de 0,5, de 5 ou de 25 mg. par 100 gr. de poids corporel, en suspension aqueuse ou huileuse, en injection sous-cutanée ou intrapéritonéale, ne prévient pas la chute du taux de l'acide ascorbique secondaire à diverses agressions (Fortier et coll. 1949).

La théorie d'auto-régulation de Sayers (1950 *a*) explique mal la réponse hypophysaire à l'agression. En effet, si la chute d'hormones corticales en circulation était vraiment le seul stimulus permettant la

libération d'ACTH, il semble que l'augmentation du taux d'hormone corticotrope dans le sang serait incompatible soit avec un excès, soit avec une absence complète de stéroïdes circulants. Or, Sayers lui-même a démontré en 1953 que deux minutes après une brûlure, une saignée ou une anesthésie à l'éther, il se produit une augmentation de l'ACTH dans le sang de rats totalement surrénalectomisés, qui n'ont par conséquent plus de corticoïdes en circulation.

Notons, pour terminer, que le système hypophyso-surrénalien n'est pas autonome; il existe des corrélations, d'ailleurs encore peu connues, entre l'hypophyse antérieure et l'hypothalamus. On a constaté chez le lapin par exemple, une atrophie surrénalienne survenant après section du tronc hypophysaire (Harris 1954). Des auteurs tels que Hume (1953), McCann (1953) et Porter (1954) ont signalé que la sécrétion d'ACTH qui suit le stress pouvait être supprimée par des lésions hypothalamiques.

Résumé : Chez l'animal, la cortisone agit sur l'hypophyse en inhibant la sécrétion d'ACTH; on n'a pas encore pu préciser si cette action se manifestait au niveau des cellules basophiles ou des cellules éosinophiles.

Le système de régulation hypophyso-surrénalien dépend du taux de corticoïdes en circulation mais demeure subordonné à des corrélations hypothalamo-hypophysaires.

2. *Action de la cortisone sur la surrénale*

L'administration de cortisone entraîne une atrophie surrénalienne qui paraît secondaire à l'inhibition de l'hypophyse.

Pour faire apparaître les hormones surrénaliennes par des procédés de coloration on peut donc utiliser, soit les réactions lipidiques des stéroïdes, soit les propriétés réductrices de leur chaîne latérale.

La *coloration au Soudan* fait apparaître les lipides totaux, c'est-à-dire un grand nombre de lipides inactifs (Bennett 1940, Greep et Deane 1947); cette méthode n'est par conséquent pas très intéressante dans l'évaluation de l'activité des corticostéroïdes.

Les réactions aux acides forts, dont la *réaction de Schultz*, mettent en évidence des stéroïdes non saturés, c'est-à-dire le cholestérol. Celui-ci serait un précurseur des céto-stéroïdes. Il disparaît si l'activité sécrétoire est intense (Nichols 1948, Yoffey et coll. 1949, Cain et coll. 1950).

La *biréfringence* est un indice de la présence du cholestérol et de même que la réaction de Schultz, elle a une valeur empirique. La diminution du nombre et de la taille des cristaux serait un signe d'hyperactivité corticale (Greep et coll. 1949, Bergner et coll. 1948, Olson et coll. 1949).

Enfin une augmentation de la *fluorescence* dénoterait également une hyperactivité corticale. (Dempsey et coll. 1943, Deane 1951).

Le groupement carbonyle des corticostéroïdes peut être mis en évidence par deux procédés de coloration : la réaction de Schiff et la réaction à la phénylhydrazine. La *réaction de Schiff* fait apparaître les aldéhydes; elle a été utilisée dans les travaux de Dempsey et coll. (1944) et de Greep et coll. (1947) notamment. La réaction à la *phénylhydrazine*, modifiée par Ashbel-Seligman (1949) colore aussi bien les aldéhydes que les cétones. Bennett (1939) a basé certaines de ses recherches sur ce procédé de coloration. Les aldéhydes mis en évidence au niveau de la surrénale sont probablement dérivés des cétones; ils se formeraient au cours de la manipulation des tissus (Deane et

Seligman 1953). Les préparations fraîches ne se colorent pas par le Schiff et la phénylhydrazine, ce qui permet de supposer que le groupement cétonique est lié in vivo à des protides ou à des acides aminés; après fixation au formol, ces réactions peuvent apparaître (Gomori 1942).

Il semble que l'acide ascorbique surrénalien soit lié à l'activité de la glande. On utilise fréquemment la mesure de la chute du taux en acide ascorbique comme test d'activité surrénalienne. Celui-ci intervient dans le métabolisme surrénalien au cours des phénomènes d'oxydo-réduction. Kahnt et Wettstein (1951) ont démontré in vitro que l'acide ascorbique augmentait le taux de conversion de la désoxycorticostérone en corticostérone et de la 17-hydroxydesoxycorticostérone en 17-hydroxycorticostérone chez le cobaye scorbutique. Bacchus (1954) a trouvé au niveau de la surrénale une diminution de la β hydroxylation en C_{11} ainsi qu'une diminution de la conversion de la fraction Δ^5 -3 β ol en Δ^4 -3-ceto proportionnelle à la durée de la carence. Des études chromatographiques font apparaître des stéroïdes anormaux chez l'animal scorbutique. La synthèse du cholestérol est diminuée en l'absence d'acide ascorbique (Bacchus 1954); ceci paraît secondaire à une incapacité relative de le synthétiser à partir de l'acide acétique. Une telle perturbation expliquerait la diminution des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et surrénaliens rencontrée dans les cas de carence en vitamine C.

Nous prenons donc comme critères de l'augmentation de la sécrétion surrénalienne (Deane et Seligman 1953) : l'hypertrophie et l'hyperplasie cellulaire, la diminution du nombre et de la taille des gouttelettes lipidiques, la diminution du nombre et de la taille des cristaux biréfringents, l'augmentation de l'intensité des réactions au groupement carbonyle, l'augmentation de la fluorescence, la chute du taux en acide ascorbique.

Le cortex surrénalien se compose de trois zones distinctes : une zone glomérulaire externe, une zone fasciculée intermédiaire, une zone réticulée interne. Chez la souris, il existe en plus une zone X, située près de la médullo-surrénale.

Chez le rat normal, les zones internes sont soudanophiles, l'affinité pour le colorant étant plus intense dans la zone fasciculée que dans la zone réticulée; la zone glomérulaire est faiblement colorable au Soudan. Il existe une étroite bande soudanophobe entre sa limite interne et la zone fasciculée. La réaction de Schultz est comparable à celle du Soudan IV. L'acide ascorbique apparaît sous forme de fines granulations argentiques dans la zone glomérulaire et en granulations plus grossières dans les zones internes (Bacchus 1950).

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la cortisone produit une *atrophie* surrénalienne. L'administration de 5 mg. de cortisone par jour pendant 12 jours au rat détermine une perte de poids surrénalien de 60% chez le mâle, de 30 à 40% chez la femelle (Tuchmann-Duplessis 1951 a).

L'examen histologique révèle une diminution de la taille cellulaire (Winter et coll. 1950), une diminution de la substance soudanophile (Stebbins 1950), une chute du taux du cholestérol (Stebbins 1950, Winter et coll. 1950), accompagnée de la réduction des corps biréfringents (Stebbins 1950), de l'auto-fluorescence (Knobil 1953) et du contenu en acide ascorbique (Winter et coll. 1950). Ces modifications s'observent au niveau des zones fasciculée et réticulée. Elles sont accompagnées

d'une diminution de la vascularisation (Davis et coll. 1953), d'une réduction du taux des oxydations (Sourkes et coll. 1951) et d'une dépression de l'activité de certains enzymes, notamment de la déhydrogénase succinique (Perry et coll. 1952). La quantité d'azote total surrénalien est également abaissée (Perry et coll. 1952).

La zone glomérulaire est peu modifiée sous l'influence de la cortisone (Stebbins 1950, Winter et coll. 1950, Tuchmann Duplessis 1951 a); elle serait légèrement hypertrophiée (Winter et coll. 1953).

L'importance de la perte de poids et des variations histo-chimiques dépend des doses utilisées, du mode et de la durée d'administration.

Chez le rat recevant 3 mg. de cortisone par jour, l'atrophie surrénalienne est de 40% au bout de dix jours, de 50% après six semaines. Ce phénomène est réversible. Après l'arrêt des injections, on peut observer une augmentation du poids après quatre jours déjà, mais la récupération ne s'achève que vers le 45^e jour (Winter et coll. 1950).

Le contenu cholestérolique, qui est de 49 mg. par mg. de tissu surrénalien chez les animaux de contrôle, s'abaisse à 23 mg. au bout de dix jours, à 11,5 mg. à la fin de la sixième semaine. Au moment de la reprise de poids, il remonte à 42 mg. au dixième jour, à 49 mg. au dix-septième jour, et il atteint 54 mg. au quarante-cinquième jour, c'est-à-dire une valeur dépassant la valeur initiale. La concentration en acide ascorbique qui est de 3,5 mg. par mg. de tissu surrénalien, chez les animaux de contrôle, tombe à 3,1 mg. au dixième jour des injections cortisoniques, à 2,4 mg. à la sixième semaine; il remonte à 2,9 mg. dix jours après l'arrêt du traitement, à 3,2 mg. au dix-septième jour, mais ne dépasse pas cette valeur au quarante-cinquième jour (Winter et coll. 1950).

La réversibilité de l'atrophie surrénalienne a été démontrée également sous traitement cortisonique : les surrénales de rats soumis à une série de brûlures augmentent de poids malgré la poursuite d'injections de cortisone à raison de 5 mg. par jour; les témoins non injectés présentent des surrénales plus hypertrophiées, telles qu'on les décrit dans les cas de brûlures (Camus et coll. 1954).

L'aspect histologique de la surrénale après surcharge en cortisone est semblable à celui que l'on peut observer chez le rat hypophysectomisé. L'hypophysectomie (Deane et Greep 1946) est suivie d'une atrophie importante de la zone fasciculée avec disparition progressive des lipides, qui est complète au cinquante-huitième jour. La zone glomérulaire s'hypertrophie modérément; il semble qu'il y ait hyperplasie et hyperfonction de cette zone puisque les cellules sont diminuées de volume et que les réactions histo-chimiques des céto-stéroïdes y sont plus intenses.

Les animaux hypophysectomisés ne souffrent pas des troubles de la régulation des électrolytes. Cela avait conduit Swann (1940) à penser que la zone glomérulaire, en partie autonome, fût le lieu d'élaboration de l'hormone du sel et de l'eau, et la zone fasciculée, dépendante de l'hypophyse, celui des glucocorticoïdes. On peut inhiber sélectivement chez le rat la zone fasciculée par administration de cortisone (Winter et coll. 1950) et la zone glomérulaire par administration d'acétate de désoxycorticostérone (Greep et coll. 1947). Mais si les travaux expérimentaux chez le rat font admettre une certaine indépendance de

la zone glomérulaire, les résultats sont moins concluants chez la souris; dans cette espèce (Jones 1949) les lipides glomérulaires sont diminués après hypophysectomie. Chez le cobaye (Schweitzer et coll. 1950) et chez le chien (Lane et coll. 1952), la zone glomérulaire subit les mêmes modifications que les zones internes après hypophysectomie.

On admet aujourd'hui que la zone fasciculée serait le siège de la plupart des sécrétions surrénaliennes. La zone glomérulaire à activité plus ou moins ralentie jouerait le rôle de réserve; elle aurait un faible pouvoir de sécrétion, mais en absence seulement d'ACTH (Jones et coll. 1954). En cas d'élévation du taux d'ACTH, les cellules glomérulaires se transformeraient en cellules de type fasciculaire sécrétoire. Il est donc probable que les cellules des deux zones internes sont issues de la zone glomérulaire, ce processus évoluant très lentement.

*Interaction de différents stéroïdes et de la cortisone
sur la morphologie surrénalienne*

D'une manière générale, les androgènes administrés simultanément à la cortisone s'opposent à l'atrophie surrénalienne. Cette observation se vérifie surtout avec le propionate de testostérone (Zizine et coll. 1950, Zizine 1952, Winter et coll. 1953) et le MAD (méthylandrostenediol) (Winter et coll. 1953). Les phénomènes sont plus marqués chez le mâle que chez la femelle (Zizine et coll. 1950).

Chez le rat mâle ayant reçu quotidiennement 2,5 mg. de cortisone pendant neuf jours, la surrénale est d'autant moins atrophiée que la dose de MAD administrée simultanément se rapproche de 0,5 mg. par jour. A cette dose, les surrénales ont un poids normal au dixième jour du traitement. L'image histologique est comparable, elle aussi, à l'image normale. A la dose de 0,05 mg. le MAD reste sans effet; administré seul, il ne modifie ni le poids, ni l'image histologique de la surrénale (Winter et coll. 1953).

L'atrophie surrénalienne secondaire au traitement cortisonique est réversible en partie si l'on associe du MAD au cours du traitement. Histologiquement, on observe des cellules bourrées de lipides (Winter et coll. 1953).

Le degré d'efficacité d'un androgène sur le maintien du poids et des lipides surrénaux n'est aucunement comparable à son pouvoir androgénique. Les œstrogènes mêmes, le benzoate d'œstradiol par exemple, peuvent s'opposer, faiblement il est vrai, à l'atrophie cortisonique.

D'après Gaunt et coll. (1953), cette propriété appartiendrait aux stéroïdes en C_{19} ou C_{20} et non aux stéroïdes en C_{21} . D'autre part, le fait que l'éthinyltestostérone, les éthers 3-méthyl du MAD, l'androsténédol, la progestérone se révèlent peu ou totalement inactifs, permet de supposer que la présence d'un groupement fonctionnel en C_{17},β -hydroxylant par exemple, est nécessaire à l'intégrité du cortex (Gaunt et coll. 1953).

L'atrophie surrénalienne secondaire à l'hypophysectomie peut être combattue elle aussi par les androgènes (Cutuly et coll. 1938, Leatham et coll. 1943, Zizine et coll. 1950).

Les surrénales de rats femelles hypophysectomisés au vingt-cinquième jour de leur vie et recevant 2,5 mg. de propionate de testostérone pendant dix jours, dès le quatorzième jour post-opératoire, ne changent guère de volume. Chez le mâle hypophysectomisé au quarantième jour et recevant dès l'intervention 2,5 mg. de propionate de testostérone pendant quinze jours, les surrénales ont un volume double de celles des animaux non injectés. L'image histologique rappelle dans les deux sexes l'image normale plutôt que celle de l'hypophysectomie; de fines granulations lipidiques sont distribuées dans les zones fasciculée et réticulée; la zone soudanophile est légèrement infiltrée, la zone glomérulaire inchangée (Zizine et coll. 1950). La castration ne modifie pas cet effet de la testostérone (Lewis et coll. 1949).

Chez le rat hypophysectomisé depuis quatre jours, le MAD administré simultanément à la cortisone ramène à la normale le poids surrénalien. Histologiquement, on observe de grosses cellules riches en lipides soudanophiles; les particules biréfringentes sont finement réparties. Administré seul chez l'animal hypophysectomisé, le MAD n'a pas d'action sur le poids surrénalien; l'image histologique n'est pas normale puisque les cellules des zones internes présentent de grandes vacuoles dans lesquelles on ne peut démontrer les lipides (Winter et coll. 1953).

Chez le singe Rhésus, l'administration simultanée de 50 mg. de MAD et 50 mg. de cortisone pendant trente-trois jours n'a pas modifié l'image histologique due à la cortisone, c'est-à-dire disparition du matériel soudanophile et fluorescent; le poids surrénalien n'a pas varié non plus. On peut se demander si le grand MAD reste sans action chez le singe ou s'il fut utilisé en doses inactives (Knobil et coll. 1953).

Coste et coll. (1955) signalent un nouveau produit de synthèse, le DPMP, (bis-para-aminophényl-méthylpropanone), ayant un effet cortico-hypertrophiant chez le rat et le lapin intacts, mais demeurant inactif chez l'animal hypophysectomisé. Le DPMP conduirait à une hyperplasie des cellules basophiles hypophysaires. Il produirait une chute du contenu surrénalien en acide ascorbique et un enrichissement des surrénales en cortisonoïdes si l'on s'en réfère aux micro-dosages tissulaires; il empêcherait la manifestation des lésions histologiques surrénaliennes provoquées par la cortisone.

Résumé : Chez l'animal, la cortisone provoque une atrophie surrénalienne secondaire à l'inhibition de l'hypophyse. Histologiquement on observe une diminution de la taille cellulaire, une chute du taux des lipides et du contenu en acide ascorbique. Cette atrophie est réversible dès l'interruption du traitement cortisonique, mais la récupération totale ne s'achève qu'après plusieurs semaines.

Les androgènes, notamment le propionate de testostérone et le méthyl-androsténédiorol administrés simultanément à la cortisone s'opposent à l'atrophie surrénalienne chez le rat. Les expériences entreprises chez le singe n'ont pas permis de retrouver cette propriété des androgènes dans cette espèce.

3. *Les effets de la cortisone sur la thyroïde*

Les modifications thyroïdiennes décrites chez l'animal sous l'influence de la cortisone sont très variables. Chez la souris (Antopol 1950, Antopol et coll. 1951), de hautes doses de cortisone mettent la thyroïde à la phase de repos : les acini, riches en colloïdes acidophiles, sont bordés

de cellules aplaties. Chez le chien, l'administration de 100 mg. de cortisone par jour, ne modifie ni le poids, ni l'image histologique de la glande (O'Neal et coll. 1953). Chez le rat, les effets sont controversés. Certains auteurs décrivent des signes d'inactivation sous l'influence du traitement : Money et coll. (1950) observent une diminution pondérale thyroïdienne plus importante après administration quotidienne de 2,5 mg. de cortisone que de 5 mg. Mercier-Parot et coll. (1951) injectant 5 mg. de cortisone pendant vingt-et-un jours notent une diminution du poids de la thyroïde accompagnée, histologiquement, d'un aplatissement de l'épithélium sécrétoire et d'une augmentation de la substance colloïde chromophile; ces modifications sont plus accusées chez le mâle que chez la femelle. Bastenie et coll. (1952 *b*) remarquent que la cortisone à la dose de 5 mg. pendant vingt-et-un jours, ou bien n'a aucun effet sur le poids et l'image histologique de la glande, ou bien détermine une augmentation pondérale et des signes histologiques d'activation, comme par exemple une augmentation de la hauteur de l'épithélium; jamais ces auteurs n'observent de signes de dépression fonctionnelle. D'autres travaux, ceux de Higgins et coll. (1951), Halmi (1952 *b*), Catz et coll. (1953) mettent en évidence des signes d'activation thyroïdienne sous l'influence de la cortisone : ce sont l'augmentation de poids, la petitesse des follicules, l'aspect colonnaire de l'épithélium, la rareté du colloïde.

Chez le rat hypophysectomisé, l'administration de 5 mg. de cortisone par jour pendant dix jours augmente le poids de la thyroïde et la hauteur de l'épithélium.

Lederer (1952) constate que les signes histologiques de stimulation dus à l'hormone thyroïdienne ne sont pas modifiés par la cortisone. Par contre, le poids de la thyroïde, qui est fortement augmenté sous l'influence de l'hormone thyroïdienne, l'est beaucoup moins si l'on associe de la cortisone à ce traitement. Chez le rat hypophysectomisé, Halmi (1952 *b*) observe que la hauteur de l'épithélium thyroïdien est plus grande après un traitement combiné de cortisone et d'hormone thyroïdienne que sous l'influence unique de l'hormone thyroïdienne.

La cortisone n'a pas d'action sur la réaction pondérale et histologique de la thyroïde au propylthiouracile (Lederer 1952). Tout au plus remarque-t-on une légère diminution de la hauteur de l'épithélium qui est fortement augmenté par l'antithyroïdien seul (Bastenie 1952).

La cortisone augmente le métabolisme basal du rat intact (Bastenie et coll. 1951), (Woodbury et coll. 1951) et du rat thyroïdectomisé (Woodbury et coll. 1951). Elle diminue l'augmentation du métabolisme due à la thyroxine (Woodbury et coll. 1951) : elle a une action modérée sur le rat traité préalablement au propylthiouracile (Bastenie et coll. 1951).

La plupart des auteurs admettent que la fixation d'iode radioactif au niveau de la thyroïde est diminuée chez le rat intact sous l'influence de la cortisone (Money et coll. 1950, Perry 1951, Albert et coll. 1952,

Halmi 1952). Une dose massive unique de 150 mg. de cortisone par kg. de poids corporel ne semble pas avoir d'influence (Foster 1952). Chez le rat surrénalectomisé, la cortisone diminue également la captation d'iode thyroïdienne alors que la désoxycorticostérone reste sans effet (Migeon et coll. 1952 c). L'adrénaline diminue la fixation d'iode par la thyroïde (Soffer et coll. 1949, Gabrilove 1950), effet que la cortisone ne modifie guère (Gabrilove et coll. 1950, Botkin et coll. 1951). La cortisone n'a pas d'action sur la distribution de l'iode thyroïdien en thyroxine, mono- et diiodotyrosine, I inorganique (Perry 1951, Migeon et coll. 1952 c); elle n'influence pas la disparition de l'iode radioactif dans les jours qui suivent l'injection (Albert et coll. 1952).

L'iode protéique (PBI) est abaissé sous l'influence de la cortisone chez le rat intact et disparaît du muscle et du sang dans les mêmes proportions (Foster 1952). Chez le rat surrénalectomisé maintenu par de la désoxycorticostérone, la cortisone augmente l'iode protéique sérique, du moins dans les douze premières heures (Migeon et coll. 1952 c). En revanche, chez le chien, la cortisone ne fait pas varier le taux de l'iode protéique sérique (O'Neal et coll. 1953). Chez le rat hypophysectomisé, l'augmentation de la captation d'iode par l'hormone thyroïdienne est diminuée sous l'influence de la cortisone (Woodbury et coll. 1951, Pashkis et coll. 1952).

Les expériences de Woodbury et coll. (1954) démontrent que chez le rat hypophysectomisé la cortisone diminue la fixation de l'iode par la thyroïde pendant les vingt-quatre heures qui suivent l'injection de la substance radio-active, qu'elle diminue l'iode protéique sérique, qu'elle augmente l'élimination iodée urinaire. Chez le rat néphrectomisé avant de subir l'hypophysectomie, l'iode protéique sérique s'abaisse sous l'influence de la cortisone mais la captation d'iode est augmentée au niveau de la thyroïde; on note également une augmentation de l'élimination gastro-intestinale de l'iode. La néphrectomie démasquerait donc les effets stimulants de la cortisone sur la thyroïde. Chez l'animal aux reins intacts, l'exagération de l'élimination urinaire de l'iode par la cortisone déprimerait indirectement l'activité thyroïdienne.

Les effets de la cortisone sur la sécrétion hypophysaire thyroïdienne sont encore mal définis. Selon Mercier-Parot et coll. (1951), les extraits surrénaux augmenteraient le contenu hypophysaire en hormone thyroïdienne. Pour Halmi (1952 a) la cortisone provoquerait une augmentation de la sécrétion thyroïdienne, pour Lederer (1952), au contraire, elle la diminuerait.

Résumé: Chez l'animal, la cortisone a des effets variables et mal définis sur l'histologie de la thyroïde. Fonctionnellement, elle déprime la glande, ce qui s'apprécie par la diminution de la captation d'iode thyroïdienne et l'abaissement de l'iode protéique sérique (PBI). L'action de la cortisone sur la sécrétion thyroïdienne hypophysaire est encore discutée.

4. *Les effets de la cortisone sur le pancréas*

La cortisone semble avoir une action directe sur les cellules insulaires. Chez le cobaye, en effet, l'administration de 2,5 mg. de cortisone par jour conduit, au bout de quelques jours, à une hypertrophie des îlots de Langerhans avec dégranulation partielle des cellules β . Les doses quotidiennes de 10 à 50 mg. produisent une hypertrophie encore plus grande, accompagnée d'une hyperplasie des cellules insulaires et d'une dégranulation complète des cellules β . Au-delà de quatre semaines de traitement, il apparaît une dégénérescence hydropique au niveau de nombreuses cellules β . Les phénomènes d'hypertrophie et de dégranulation sont réversibles au moment de l'arrêt du traitement, tandis que la dégénérescence hydropique ne l'est pas (Hausberger 1953, Hausberger et coll. 1953).

Si l'on poursuit pendant six mois l'administration de petites doses de cortisone à des rats partiellement pancréatectomisés et oophorectomisés, on constate une diminution progressive du nombre des animaux préalablement diabétiques. Les rats ayant reçu des doses quotidiennes de 150 mg. présentent une première phase d'aggravation de leur diabète, ce qui ne s'observe pas dans le groupe des animaux n'ayant reçu que 50 mg. La croissance n'est pas influencée dans ces conditions-là. Chez les animaux dont le diabète s'améliore par la suite, on observe une hypertrophie et une hyperplasie des îlots de Langerhans (Houssay 1954).

Il ressort de ces expériences que la cortisone, par son action directe sur le pancréas, favoriserait au bout d'un certain temps la sécrétion d'insuline. Cet effet contrebalancerait l'action gluconéogénique classique du stéroïde rapportée par Ingle et coll. en 1945. Cet auteur avait décrit que l'administration de cortisone au rat intact soumis à un régime riche en hydrates de carbone conduit à l'hyperglycémie, à la glycosurie, à l'augmentation de l'azote non protéique urinaire. Au niveau du foie, on observe une augmentation du glycogène. Le diabète stéroïdien est réversible au moment de la cessation du traitement cortisonique; il est insulino-résistant, par opposition au diabète pancréatique qui ne l'est pas (Ingle et coll. 1945).

Résumé: La cortisone conduit à une hyperplasie des îlots de Langerhans avec dégranulation des cellules β . Fonctionnellement, elle entraîne ainsi une augmentation de la sécrétion d'insuline, ce qui contrebalance partiellement l'effet classique gluconéogénique du stéroïde.

5. *Action de la cortisone sur le testicule et l'ovaire*

On sait que tous les stéroïdes ont, à des degrés plus ou moins accusés selon leur nature, des propriétés androgènes, œstrogènes, lutéotropes, corticotropes, rénotropes et anesthésiantes. Ceci confère à la cortisone la possibilité d'influencer le testicule et l'ovaire.

L'action de la cortisone sur le testicule est variable. Certains auteurs (Winter et coll. 1950, Migeon 1952 *b*, Moore 1953) ne trouvent pas de modification pondérale notable sous l'influence de la cortisone alors que d'autres, dont Leroy (1951, 1952 *a* et *b*) mettent en évidence une augmentation du poids testiculaire par la cortisone, chez le rat adulte intact, surrénalectomisé, ou à la fois hypophysectomisé et surrénalectomisé; cette hypertrophie s'obtiendrait également chez le rat immature surrénalectomisé (Gaunt 1952). Chez le rat hypophysectomisé, on observe une atrophie des tubes séminifères, un arrêt de la production des spermatozoïdes, des cellules de Leydig et des cellules séminales. Après administration de cortisone à raison de 5 mg. par jour pendant dix-huit jours, on note une hypertrophie des canaux séminifères, une spermatogénèse active, une intégrité de l'épithélium séminal; les cellules de Leydig présentent des signes d'involution : un noyau ratatiné, un cytoplasme abondant. La cortisone se comporte donc comme un androgène en maintenant l'activité spermatogénique, mais elle n'empêche pas la régression de la glande diastématique causée par l'hypophysectomie (Leroy 1952 *a*). Chez le coquelet prépubère, la cortisone active la spermatogénèse et le développement des caractères sexuels secondaires (Leroy 1952 *b*). L'examen histologique du testicule du coquelet de quatre mois traité à raison de 12,5 mg. de cortisone pendant douze jours révèle une hypertrophie des tubes séminifères, dont le diamètre est doublé par rapport au diamètre normal de cet âge, une spermatogénèse complète et des cellules de Leydig en activité. On observe en même temps une transformation rapide de la crête et une modification du comportement : les animaux deviennent batailleurs, font la parade de l'aile en présence de poules adultes. Chez l'oiseau impubère, comme le poussin de trois semaines par exemple, la cortisone n'entraîne pas la maturation des spermatocytes; on n'observe aucune modification de la crête ou du plumage (Leroy 1952 *b*).

La cortisone se manifeste au niveau de l'ovaire par ses propriétés œstrogènes et lutéotropes.

Chez le rat recevant 0,5 mg. de cortisone par jour pendant une période de vingt jours à quatre mois, on observe une augmentation du poids de la glande. Histologiquement, on note une hyperplasie et une hypertrophie des follicules (Moore 1953). Chez le rat prépubère de vingt-trois jours recevant 1 mg. de cortisone, on observe au bout de deux semaines un développement folliculaire, et au bout de quatre semaines la présence de corps jaunes (Blivaiss et coll. 1954). La cortisone hypertrophie l'ovaire chez l'embryon de poulet (Evans 1953).

Le cortex conditionne la réponse hyperémiantе ovarienne aux gonadotrophines (Payne 1951 *a* et *b*). Chez le rat immature, on peut, après avoir inhibé par la surrénalectomie la réponse hyperémiantе rapide de l'ovaire aux gonadotrophines chorales humaines et à l'extrait hypophysaire gonadotrope, rétablir la réponse hyperémiantе ovarienne par administration de cortisone (Payne 1951 *a* et *b*). L'action du sté-

roïde s'obtient également chez le rat hypophysectomisé où, avant l'administration de cortisone on observe une inhibition de la réponse hyperémiant aux gonadotrophines choriales à des doses dépassant même de cinq cents fois la dose minimum active chez l'animal intact. Administrée seule à des doses atteignant 25 mg., la cortisone est incapable d'entraîner une hyperémie ovarienne tant chez le rat intact que chez l'animal surrénalectomisé ou hypophysectomisé. Des doses de 10 mg. suffisent à potentialiser les hormones gonadotropes (Payne 1951 *a* et *b*).

Les expériences de De Costa et coll. (1953) sur la lapine montrent que la cortisone ne s'oppose pas à l'ovulation déclenchée par la gonadotrophine sécrétée, par réflexe, à la suite d'une injection d'acétate de cuivre.

Résumé : La cortisone accélère le développement testiculaire de l'animal immature. Chez l'animal adulte, elle se comporte comme un androgène en maintenant l'activité spermatogénique.

Au niveau de l'ovaire, la cortisone a des effets œstrogéniques et lutéinisants. Chez l'animal impubère, elle accélère le développement du follicule et du corps jaune; chez l'adulte, elle potentialise les hormones gonadotropes en favorisant la réponse hyperémiant ovarienne.

II. OBSERVATIONS CLINIQUES

1. *Les effets de la cortisone sur l'hypophyse*

La description des modifications histologiques hypophysaires produites par la cortisone, chez l'homme, a été rapportée dans les travaux de Laqueur (1950 et 1951), Bennett (1951 et 1953), Dreyfus et coll. (1951 *b*), Landing et coll. (1954). Elles consistent en une diminution du poids de la glande et une transformation des cellules basophiles vers l'aspect de la cellule de Crooke. Au début, on observe une agglomération des granulations et une modification du cytoplasme qui passe du type réticulé, à l'aspect du verre dépoli. Pendant cette évolution, il se forme des vacuoles juxta-nucléaires; le noyau devient vésiculaire. Dans certains cas, la transformation cytoplasmique aboutit à la hyalinisation, phénomène qui peut être comparé à celui qu'avait décrit Crooke (1935) dans la maladie de Cushing, dans l'adénome basophile, dans le syndrome adrénogénital et dans le virilisme ovarien; cette évolution vers la véritable cellule de Crooke reste cependant exceptionnelle.

Il semble que le degré d'atrophie surrénalienne soit parallèle au degré de modifications hypophysaires; ainsi, plus la dégranulation des cellules hypophysaires est importante, plus l'atrophie surrénalienne est grande. Les variations de structure dépendent des doses de cortisone utilisées, de la durée d'administration et du temps écoulé entre l'arrêt du traitement et la mort. Une dose de 400 mg. de cortisone pendant

quatre jours aurait suffi, dans un cas rapporté par Bennett (1953), à causer des modifications hypophysaires et une atrophie surrénalienne. Un patient dont le traitement avait été interrompu depuis quinze mois aurait présenté une atrophie complète de l'hypophyse avec transformation des cellules basophiles (Bennett 1953). D'après Landing et coll. (1954), l'hypophyse n'a pas repris son aspect normal deux mois après l'arrêt du traitement cortisonique. Il est vraisemblable que la récupération hypophysaire soit plus lente en cas de dysfonction de la glande, ce qui prolongerait le temps d'atrophie et d'insuffisance surrénaliennes (Bennett 1953).

Résumé : Les modifications morphologiques hypophysaires dues à la cortisone consistent en une transformation hyaline des cellules basophiles vers l'aspect de la cellule de Crooke, mais l'évolution vers la véritable cellule de Crooke reste exceptionnelle. Ces phénomènes sont réversibles.

Les effets de la cortisone sur la pigmentation

Au niveau de l'hypophyse, il semble que la cortisone inhibe, outre la sécrétion de l'hormone corticotrope, celle de l'hormone mélanotrope (MTH). Cette action a été démontrée chez l'homme par des dosages urinaires et sanguins de MTH (Lerner et coll. 1954). On a observé également que la cortisone était capable de diminuer la pigmentation des Addisoniens (Hall et coll. 1953) et de la prévenir chez les sujets ayant subi une surrénalectomie complète (Lerner et coll. 1954.)

On a beaucoup discuté de la pathogénie de la pigmentation par l'ACTH. On sait actuellement qu'il faut différencier l'hormone mélanotrope de l'hormone corticotrope, et que l'effet pigmentaire de certaines préparations d'ACTH peut être dû à la présence de MTH (Lerner et coll. 1954).

Si la cortisone bloque la sécrétion de l'hormone mélanotrope au niveau du lobe intermédiaire de l'hypophyse, l'adrénaline et la nor-adrénaline bloquent les effets de la MTH au niveau des tissus (Lerner et coll. 1954). Luft et coll. (1952) ont démontré par ailleurs que l'administration de cortisone entraîne une diminution de la sécrétion de la nor-adrénaline. Ceci permet à Lerner et coll. (1954) d'expliquer les rares cas rapportés de pigmentation développée au cours du traitement à la cortisone (Mach 1951).

2. Action de la cortisone sur la surrénale

La première étude des effets de la cortisone sur la morphologie de la surrénale humaine paraît dans un travail de la Mayo Clinic (Sprague et coll. en 1950). Cette observation rapporte neuf cas de sujets morts de diverses affections au cours d'un traitement cortisonique, et chez lesquels on observe une diminution du poids surrénalien par rapport aux surrénales d'individus non traités. Histologiquement, on note un rétrécissement de la zone fasciculée avec disparition des gouttelettes lipidiques, sans atrophie de la zone glomérulaire (Bennett cf. Sprague et coll. 1950). En 1953, Bennett réunit 190 observations anatomopathologiques de sujets traités par des doses variables de cortisone. Chez les individus ayant reçu de la cortisone pendant plus de cinq jours ou chez ceux qui ont reçu au moins 400 mg., on note des signes d'atrophie

surrénalienne. Celle-ci est caractérisée par la chute du poids, et par une diminution des lipides, qui disparaissent tout d'abord de la partie interne de la zone fasciculée, ensuite de la partie externe, finalement de la zone glomérulaire.

A l'interruption du traitement, on observe une réapparition des lipides, ce phénomène débutant dans la zone externe de la couche fasciculée pour s'étendre ensuite vers la zone interne et dans la zone glomérulaire. La reprise du poids initial précède l'achèvement de la surcharge en lipides. Généralement, six semaines après l'arrêt du traitement, les surrénales ont repris leur poids physiologique et contiennent des lipides en abondance. Cependant, dans quelques cas, on constate une raréfaction lipidique même quatre mois et demi après l'interruption du traitement. Ces observations de Bennett sont confirmées par celles de O'Donnell et coll. (1951), Proctor et coll. (1951), Sokoloff et coll. (1951), Salassa et coll. 1953 *a*), Coste et coll. (1955). Relevons dans leurs descriptions que la disparition des lipides intéresse le cholestérol aussi bien que les graisses neutres (Sokoloff), qu'elle ne se produit au niveau de la zone réticulée que lorsqu'elle est fort avancée dans les zones externes (Salassa). Les travaux de Landing mentionnent une augmentation des lipides surrénaux sous l'influence de la cortisone; cela tient probablement à la méthode utilisée qui consiste à déterminer le degré d'intensité de réaction des lipides au Soudan et à la phénylhydrazine plutôt que de mesurer la quantité de lipides intracellulaires. La coalescence des gouttelettes due à l'atrophie peut expliquer ce phénomène du moins dans les cas où la disparition des lipides est encore incomplète.

ASPECT CLINIQUE DE LA DÉPRESSION SURRÉNALIENNE CORTISONIQUE

Selon Salassa et coll. (1953 *b*), l'administration d'une hormone en quantité excessive est suivie de la sidération fonctionnelle de la glande sécrétant cette hormone. Plusieurs faits cliniques suggèrent qu'il existe une diminution de l'activité corticale à la suite du traitement par la cortisone; ainsi, certains malades accusent de la faiblesse et de la fatigabilité après l'arrêt du traitement (Slocumb et coll. 1950); l'excrétion des 17-cétostéroïdes diminue après l'administration de cortisone; elle est abaissée au cours du traitement et dans les jours qui suivent le sevrage cortisonique (Salassa et coll. 1953 *b*). La réponse surrénalienne à l'ACTH est diminuée par le traitement prolongé à la cortisone (Musso et coll. 1951). Certains auteurs signalent des cas de mort par insuffisance surrénalienne brusque au moment d'une agression (Sprague et coll. 1950, Fraser et coll. 1952, Salassa et coll. 1953).

Le problème pour le chirurgien consiste donc à déterminer parmi les malades ayant reçu de la cortisone, ceux qui seraient susceptibles de développer une insuffisance surrénalienne, lors d'une infection ou d'un traumatisme chirurgical par exemple, afin de prévenir les accidents.

Différents points sont à envisager : tout d'abord, la quantité globale de cortisone absorbée; d'après Bennett (1953), on peut démontrer généralement des modifications histologiques surrénaliennes chez les sujets ayant reçu une dose totale de cortisone supérieure à 450 mg. Il faut tenir compte également de la durée d'administration de l'hormone; un traitement prolongé pendant plus de cinq jours pourrait devenir néfaste pour la fonction surrénalienne (Bennett 1953). Il faut envisager enfin le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement; la récupération pondérale peut être totale après vingt jours (Bennett 1953), mais l'atrophie persiste parfois beaucoup plus longtemps; Salassa et coll. (1953 *a*) citent le cas d'un individu mort en décompensation surrénalienne lors d'une intervention chirurgicale quatre mois et demi après la dernière injection de cortisone. En dernier lieu, il faut considérer la question de la sensibilité individuelle à la cortisone, dont l'appréciation est difficile. On sait qu'un organisme se révèle d'autant plus sensible à une hormone que sa production propre en est faible. Chez les Addisoniens, par exemple, les signes d'hypercorticisme secondaires au traitement cortisonique se développent plus rapidement que chez les sujets normaux (Hoet 1951). Salassa et coll. (1953 *b*) font remarquer que la récupération de la fonction surrénalienne après le traitement cortisonique s'avère plus lente chez les malades qui ont développé des signes d'hypercorticisme au cours du traitement, que chez les autres sujets. Bennett (1953) considère que la reprise du poids et de la fonction surrénalienne est ralentie chez les individus souffrant d'un hyposurréalisme latent. On connaît les cas de récupération fonctionnelle particulièrement lente dans les cas opérés de syndrome de Cushing dus à une tumeur; chez ces malades, en effet, la surrénale restante est très atrophiée (Kepler 1935), et l'hypophyse fortement modifiée (Crooke 1935) de sorte que l'on doit poursuivre pendant plusieurs semaines, voire pendant plusieurs mois, l'administration d'une thérapeutique substitutive (Kyle et coll. 1953).

Pour contrôler l'état de la fonction surrénalienne au cours d'un traitement à la cortisone, le clinicien peut utiliser entre autres le *test de Thorn* et les *dosages urinaires et sanguins des corticoïdes*.

L'administration d'ACTH modifie la répartition leucocytaire; quatre heures après une injection intra-musculaire de 25 mg. d'ACTH, on observe une diminution d'environ 70% des éosinophiles circulants, une chute des lymphocytes et une augmentation des polynucléaires neutrophiles (Hills et coll. 1948). L'éosinopénie n'apparaît pas chez les Addisoniens, à moins qu'ils n'aient reçu de la cortisone; ces observations ont permis à Thorn (1948) de développer une méthode d'estimation de la fonction surrénalienne, fondée sur la réponse des éosinophiles à l'injection d'ACTH. Thorn considère que si la fonction surrénalienne est physiologique, les éosinophiles circulants baissent de plus de 50% quatre heures après une injection intra-musculaire de 25 mg. d'ACTH. Les 17-cétostéroïdes urinaires sont augmentés sous l'influence de l'ACTH (Forsham et coll. 1950). En cas d'insuffisance surrénalienne, on observe une diminution non significative des éosinophiles circulants, accompagnée d'une élévation anormalement faible des 17-cétostéroïdes urinaires. L'apparition d'une mauvaise réponse au test de Thorn au cours d'un traitement cortisonique témoigne de l'inhibition de l'activité surrénalienne (Musso et coll. 1951).

Il ne faut pas perdre de vue que le degré d'éosinopénie peut varier chez un même sujet selon la préparation d'ACTH, que celle-ci soit administrée par voie intra-muscu-

laire ou intra-veineuse (Ogryzlo et coll. 1953). Il se peut que des individus qui n'ont pas répondu à une première injection d'ACTH développent une éosinopénie significative lors de nouvelles stimulations; on doit se garder par conséquent de conclure à une insuffisance surrénalienne avant d'avoir répété les injections d'ACTH (Best et coll. 1952).

Le mécanisme d'action de l'ACTH sur les éosinophiles n'est pas encore complètement élucidé. Plusieurs faits suggèrent que l'éosinopénie se produirait par l'intermédiaire des 17-hydroxy-corticoïdes : ainsi, on observe une chute des éosinophiles après administration de 17-hydroxycorticoïdes et de cortisone (Hills et coll. 1948, Nelson et coll. 1952, Kowalski et coll. 1952); on peut, par incubation in vitro de sang et de cortisone produire une éosinopénie (Muehrcke et coll. 1952). Enfin, Kelley et coll. (1952 *b*) ont démontré que l'administration d'ACTH entraînait simultanément une chute des éosinophiles circulants et une augmentation des 17-hydroxy-corticoïdes. Cependant, certaines observations faites chez les enfants mettent en doute toute corrélation entre le taux d'élévation des 17-hydroxy-corticoïdes plasmatiques et la chute des éosinophiles après administration d'ACTH (Ely et coll. 1954). On peut, dans certaines conditions, dissocier la réponse des éosinophiles de celle des 17-hydroxy-corticoïdes : ainsi, par l'électrochoc, on produit une élévation du taux plasmatique des 17-hydroxy-corticoïdes sans modifier le nombre des éosinophiles (Bliss et coll. 1954); par l'injection d'adrénaline, on crée une éosinopénie, sans que les 17-hydroxy-corticoïdes ne varient (Kelley et coll. 1952 *b*, Sandberg et coll. 1953).

Etant donné la variabilité du test de Thorn, les dosages urinaires (Reddy et coll. 1952) et sanguins (Nelson et coll. 1952) des 17-hydroxy-corticoïdes représentent actuellement la méthode d'estimation la plus précise de la fonction surrénalienne (Bliss et coll. 1954, Ely et coll. 1954). La réponse des 17-hydroxy-corticoïdes à l'ACTH varie, certes, d'un individu à l'autre, mais demeure identique, dans les mêmes conditions, chez un sujet donné (Bliss et coll. 1954).

Procédés destinés à prévenir l'atrophie surrénalienne post-cortisonique

On peut prévenir ou traiter l'atrophie surrénalienne post-cortisonique par l'ACTH (Engelman et coll. 1953, Coste et coll. 1955). La cure d'ACTH prescrite en fin de traitement cortisonique permet de recharger la glande. Coste prescrit des doses progressives d'ACTH, à partir de 25 mg., pendant les derniers jours du traitement cortisonique, puis des doses dégressives, à partir de 100 mg. les deux semaines suivant l'arrêt du traitement. D'autre part, dans les périodes où l'on observe une diminution de l'efficacité du traitement cortisonique, ce qui correspond généralement à un fléchissement ou une inversion du test de Thorn, il est recommandé d'ajouter pendant quelques jours de petites doses d'ACTH (25 ou 50 mg.); cela restaure souvent l'effet thérapeutique et rétablit conjointement la réponse éosinopénique à la corticotrophine.

On a signalé de rares cas d'accidents graves provoqués par l'ACTH prescrite après la cortisone; Proctor et Rawson (1951) ont observé une fonte holocrine de la zone fasciculée et de la zone réticulée chez un sujet mort en insuffisance surrénalienne aiguë. L'expérimentation enseigne que l'ACTH employée à très fortes doses peut exceptionnellement provoquer des hémorragies surrénaliennes (Coste et coll. 1955). C'est pourquoi, lorsqu'un organisme subit l'association d'une agression violente, telle qu'une septicémie ou une intervention chirurgicale, et d'une insuffisance surrénalienne primitive ou secondaire à un traitement cortisonique, il faut utiliser l'hydrocortisone intraveineuse, de préférence à l'ACTH, dans la thérapeutique d'urgence. Salassa et coll. (1953 *b*)

considèrent que tout patient ayant reçu des doses importantes de cortisone dans les trois à six mois précédant une intervention chirurgicale, est justiciable d'une thérapeutique cortisonique préventive dans les 48 heures précédant l'opération et dans les jours qui la suivent.

Salassa (1953 *b*) prescrit trois doses de 200 mg. de cortisone intramusculaire injectées 48, 24 et une à deux heures avant l'intervention. La cortisone *per os* est à déconseiller puisque ses effets sont de courte durée et qu'elle n'est pas accumulée dans l'organisme. D'après cet auteur, l'opération devrait avoir lieu, si possible, le matin plutôt que le soir. Après l'intervention, les doses de cortisone sont diminuées pendant trois à quatre jours, à moins que le malade ne présente des signes de décompensation surrénalienne.

Certains auteurs (Turiaf, Zizine et coll. 1953 *a* et *b*) recommandent l'emploi de la testostérone en association avec la cortisone pour prévenir l'atrophie surrénalienne. Après administration de cet androgène, ils ont observé une correction du test de Thorn chez les patients dont la réponse à l'ACTH fléchissait au cours du traitement par la cortisone seule. Ce phénomène ne s'est pas vérifié dans tous les cas, et, comme Coste le fait remarquer, les résultats ne sont pas significatifs si l'on tient compte de l'inconstance de l'atrophie surrénalienne post-cortisonique. Kuppermann et coll. (1954) signalent l'échec du méthyl-androstène-diol dans la recherche de la prévention de l'aplasie surrénalienne post-cortisonique, en clinique.

Résumé: Chez l'homme, le traitement cortisonique prolongé conduit à une atrophie surrénalienne. Histologiquement, on observe une diminution des lipides, commençant dans la zone fasciculée pour s'étendre à la zone réticulée puis à la zone glomérulaire. On admet qu'une dose totale supérieure à 450 mg. de cortisone ou un temps d'administration dépassant cinq jours sont susceptibles de porter atteinte à la fonction surrénalienne. La récupération totale après l'arrêt du traitement demande environ six semaines mais peut s'étendre sur une période beaucoup plus longue. Pour apprécier l'état de fonction surrénalienne, le clinicien dispose d'une série de tests dont la valeur et la signification sont discutées.

On peut prévenir ou traiter l'atrophie surrénalienne post-cortisonique par l'ACTH. Lorsque l'organisme subit l'association d'un stress violent et d'une insuffisance surrénalienne primitive ou secondaire au traitement cortisonique, il est préférable d'administrer de l'hydrocortisone pour la thérapeutique d'urgence. L'association de stéroïdes androgéniques pour inhiber la réaction d'atrophie surrénalienne n'a pas donné, en clinique, les résultats escomptés d'après l'expérimentation chez l'animal.

Utilisation de la cortisone dans le syndrome adréo-génital

Le fait que la cortisone, par son action inhibitrice sur la sécrétion d'ACTH, provoque secondairement une atrophie surrénalienne, a conduit à l'utilisation de cette hormone dans les hyperplasies congénitales de type androgénique. Cette thérapeutique

tend actuellement à supplanter le traitement chirurgical. Les premières observations cliniques de ces cas ont été publiées en 1951 par Bartter et Albright; de nombreux travaux ont confirmé leurs résultats. (Bastenie et coll. 1951 *b* et 1952 *c*, Bongiovanni et coll. 1954, Camus et coll. 1954, Decourt et coll. 1952, Gardner 1953, Gastineau et coll. 1953, Goldberg 1954, Hubble 1952, Jailer et coll. 1952, Kelley et coll. 1952, Laroche et coll. 1952, Mason et coll. 1953, Migeon et coll. 1952 *a*, Simpson 1952, Wilkins et coll. 1951, 1952 *a*, *b* et *c*, 1954, Williams 1954).

Le tableau clinique de l'hyperplasie surrénalienne aboutissant au syndrome adrénogénital varie suivant l'âge où l'hyperfonctionnement apparaît. Chez le fœtus, il est caractérisé par le pseudo-hermaphroditisme, chez l'enfant, par la puberté précoce, et chez l'adulte, par le virilisme. Les cellules tumorales sécrètent des hormones androgéniques en excès, ce qui a pour effet d'accuser le développement des caractères masculins chez l'homme, et de diminuer l'action féminisante des hormones ovariennes, chez la femme. Un pseudo-hermaphrodite possède la glande sexuelle de son sexe tout en présentant les caractères sexuels secondaires de l'autre sexe; ainsi, chez l'enfant de sexe féminin, le clitoris s'hypertrophie, l'ovaire et l'utérus s'atrophient. Dans le tableau de la puberté précoce, on observe un développement excessif et prématuré des gonades avec tendance au virilisme dans les deux sexes. Chez le garçon, la croissance et le développement musculaire sont exagérés, l'ossification avancée, les organes génitaux et les caractères sexuels secondaires précocement développés; chez la fillette, les menstruations peuvent apparaître anormalement tôt, mais le plus souvent, il existe une aménorrhée primaire. Chez l'adulte, il est parfois difficile de distinguer le tableau clinique du syndrome adrénogénital de celui de Cushing; chez la femme, le diagnostic différentiel se pose avec les tumeurs virilisantes de l'ovaire.

Sous l'effet de la cortisone, on voit s'atténuer, en quelques mois, les signes de virilisme. Le physique et le psychisme sont transformés. L'exemple le plus démonstratif est celui des jeunes filles, aménorrhéiques, d'aspect franchement masculin, chez lesquelles on voit, en quelques semaines, la pousse de la barbe diminuer, les seins se développer, les règles apparaître.

Chez les sujets traités, les dosages urinaires et sanguins des stéroïdes témoignent des modifications métaboliques dues à la cortisone.

Avant le traitement cortisonique, on observe, en effet, une élimination exagérée des 17-céto-stéroïdes (Wilkins et coll. 1951, Bartter et coll. 1951); une élimination exagérée des stéroïdes neutres totaux (Decourt et coll. 1952); la présence de pregnanetriol, absent de l'urine normale (Bongiovanni 1953, Mason et coll. 1953, Miller et coll. 1950), et une élimination faible des 11-oxy-stéroïdes (Bastenie et coll. 1952 *a*). Dans le plasma de ces mêmes sujets, on note un taux élevé de 17-céto-stéroïdes (Gardner et coll. 1953), un taux abaissé de 17-hydroxy-corticoïdes (Kelley et coll. 1952, Nelson et coll. 1951) et un taux élevé d'ACTH (Sydnor et coll. 1953 *b*).

L'administration de cortisone est suivie d'un abaissement des 17-céto-stéroïdes urinaires à un taux physiologique pour l'âge et le sexe des malades (Wilkins et coll. 1951, Bartter et coll. 1951), d'un abaissement à la normale des stéroïdes neutres totaux (Decourt et coll. 1952), de la disparition du pregnanetriol (Bongiovanni 1953), de la déhydroandrostérone, de l'androstérone et de l'étiocholanone (Jailer et coll. 1953 *a*), accompagnée d'une augmentation de l'élimination de la 11-céto-cholanone, qui est un métabolite de la cortisone (Jailer et coll. 1953 *a*).

Le dysfonctionnement surrénalien conduisant au tableau clinique du syndrome adrénogénital serait la conséquence d'une prédominance de la synthèse des stéroïdes androgéniques sur celle des gluco-corticoïdes. Selon la loi d'auto-régulation hypophyso-surrénalienne de Sayers (1950), un taux abaissé de gluco-corticoïdes circulants déclenche la libération de grandes quantités d'ACTH dans le sang; la surrénale, en raison de son trouble fonctionnel, répondrait à cette stimulation en augmentant encore sa production d'hormones androgéniques préférentiellement à d'autres corticoïdes. Tel est le mécanisme pathogénique rapporté par Bartter et coll. (1951) pour expliquer comment l'organisme, dans ces cas-là, se trouve perpétuellement inondé d'androgènes. Bongiovanni et coll. (1954), se référant au schéma de synthèse de l'hydrocortisone de Hechter et Pincus (1954), ont essayé d'expliquer chimiquement le trouble fonctionnel. On sait que, normalement, le cholestérol est transformé en Δ^5 pregnenolone, puis en

progestérone, 17-hydroxy-progestérone et finalement en composé F de Kendall ou hydrocortisone. Dans le syndrome adrénogénital, la réaction de transformation de la 17-hydroxy-progestérone en hydrocortisone, ne s'effectuerait pas normalement; la 17-hydroxy-progestérone serait alors transformée en pregnanetriol et en d'autres composés androgènes. On a pu, par des injections de 17-hydroxy-progestérone, augmenter la production de pregnanetriol, dans des cas d'hyperplasie surrénalienne congénitale, phénomène qui ne s'est pas reproduit chez des sujets normaux (Bongiovanni et coll. 1954). Comme Jailer l'a fait remarquer à Bongiovanni, la 17-hydroxy-progestérone est dotée d'un fort pouvoir androgénique tandis que le pregnanetriol n'en a aucun. Les expériences entreprises n'ont pas permis jusqu'à ce jour de mettre en évidence la 17-hydroxy-progestérone dans le sang des sujets présentant un syndrome adrénogénital (Jailer, communic. pers. à Bongiovanni, 1954).

Le traitement cortisonique, entraînant une inhibition de la sécrétion d'ACTH, freine secondairement l'activité surrénalienne, c'est-à-dire dans les cas d'hyperplasie envisagés, la sécrétion d'androgènes. Le taux plasmatique d'androgènes étant à son tour abaissé, il en résulte, par un nouvel équilibre, une augmentation des gonadotrophines hypophysaires en circulation; à leur tour, ces dernières vont agir sur l'organe récepteur en l'occurrence les gonades, favorisant le développement de la spermatogénèse, chez l'homme, l'apparition des cycles menstruels, chez la femme.

Il faut remarquer, cependant, que la thérapeutique cortisonique, dans le syndrome adrénogénital, reste une thérapeutique substitutive; son arrêt déclenche, aussitôt, la reprise des phénomènes.

3. *Les effets de la cortisone sur la fonction thyroïdienne*

Chez l'individu *euthyroïdien*, la cortisone diminue la fonction de la glande (Hill et coll. 1950, Fredrickson 1951, Fredrickson et coll. 1952). Ainsi chez un rhumatisant, au quatrième jour d'injections quotidiennes de 500 mg. de cortisone, on note une perturbation des épreuves fonctionnelles se manifestant par une diminution de la captation d'iode radio-actif, un abaissement de l'iode protéique sérique (PBI). Le PBI reste abaissé huit semaines après l'arrêt du traitement cortisonique (Hill et coll. 1950). L'abaissement du PBI est accompagné d'une élévation du taux du cholestérol sanguin (Fredrickson et coll. 1952), et d'une augmentation de l'élimination urinaire de l'iode radio-actif. (Berson et coll. 1952, Fredrickson et coll. 1952, Kuhn et coll. 1952). Le métabolisme basal est en général peu modifié par le traitement (Hill et coll. 1950, Wolfson et coll. 1950, Fredrickson 1951, Fredrickson et coll. 1952, Kuhl et coll. 1952). Wolfson et coll. (1950) ont mis en évidence une importante hypothyroïdie à la suite de traitements cortisoniques. Cette hypothyroïdie se manifeste par un abaissement significatif du métabolisme basal, une diminution de la captation d'iode radio-actif. L'association d'extraits thyroïdiens est suivie, dans ces cas, d'une chute rapide du taux du cholestérol sanguin.

Chez le sujet *athyroïdien* recevant une dose constante de thyroxine, la cortisone a un effet calorigène sans qu'on n'observe une variation quelconque de l'iode protéique sérique. Il se peut donc que chez les sujets normaux, cet effet calorigène de la cortisone soit masqué par la diminution de la fonction thyroïdienne, ce qui expliquerait l'absence de l'élévation des valeurs du métabolisme de base. (Hill et coll. 1950, Wolfson et coll. 1950, Kuhl et coll. 1952).

Chez le *myxœdémateux*, l'administration de cortisone, en dehors de tout autre traitement, corrige certains symptômes tels que la frilosité et la bouffissure de la face. Elle est suivie d'une augmentation du métabolisme de base; dans ces cas-là, la cortisone n'influence aucunement la captation d'iode radio-actif au niveau de la thyroïde (Beierwaltes et coll. 1950).

Chez l'*Addisonien*, la cortisone aurait un premier effet excitant de l'activité thyroïdienne, suivi d'un effet dépressif plus accusé que chez l'individu normal. Il faut cependant se rappeler que le métabolisme basal, le PBI, et la captation thyroïdienne d'iode radio-actif, sont en-dessous des valeurs normales dans la maladie d'Addison. (Reiss et coll. 1949, Hill et coll. 1950).

Dans le *syndrome de Cushing*, la formation thyroïdienne est apparemment conservée; elle est plus fortement diminuée par la cortisone que chez le sujet normal (Hill et coll. 1950). Cushing (1932) a signalé la fréquence de l'atrophie thyroïdienne dans ce syndrome.

On a mentionné de rares cas d'hyperfonction thyroïdienne après l'arrêt du traitement à la cortisone (Giraud et coll. 1952).

Résumé: En clinique, la cortisone détermine une diminution de la captation d'iode radio-actif, un abaissement du PBI, ce qui parle en faveur d'une dépression de la fonction thyroïdienne. Des traitements prolongés peuvent entraîner une hypothyroïdie durable.

4. *Les effets de la cortisone sur le pancréas et sur le métabolisme des hydrates de carbone*

La plupart des auteurs admettent que les doses thérapeutiques de cortisone ont peu d'effet sur la tolérance au sucre chez les sujets normaux (Brown et coll. 1950, Forsham et coll. 1950, Hench et coll. 1950, Mach 1951, Sprague et coll. 1951). L'hyperglycémie se manifeste rarement en clinique; elle est toujours temporaire. Bunim et coll. (1952) rapportent le cas d'une fillette ayant présenté un diabète transitoire lors d'un traitement à la cortisone pour arthrite rhumatoïdale; l'anamnèse familiale ne citait aucun cas de diabète. Une hyperglycémie apparaissant au cours d'un traitement cortisonique doit cependant faire suspecter un état pré-diabétique (Mach 1951).

Chez le sujet normal, au début d'un traitement à la cortisone, la courbe d'hyperglycémie provoquée est du type prédiabétique (Bastenie et coll. 1951, Mach 1951). On sait que la cortisone augmente la gluconéogenèse à partir des protides et des lipides (Kinsell et coll. 1953). Si l'on poursuit l'administration du stéroïde, la courbe reprend un aspect normal comme si une sécrétion compensatrice d'insuline s'opposait à l'effet gluconéogénique (Forsham et coll. 1950). L'assimilation cellulaire du glucose diminue pendant la première semaine du traitement à la cortisone; dans les semaines suivantes, on observe un

retour progressif au taux d'assimilation, qui se trouve même dépassé au centième jour (Bastenie et coll. 1953 *a*). L'arrêt du traitement cortisonique est suivi fréquemment de manifestations d'hypoglycémie (Slocumb et coll. 1950).

La cortisone aggrave le diabète pancréatique (Boland et coll. 1949, Brown et coll. 1950, Geller et coll. 1951, Schiller et coll. 1952), ce qui nécessite l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline pendant le traitement.

Les Addisoniens sont particulièrement sensibles à l'effet gluconéogénique de la cortisone (Sprague et coll. 1949, Hoet 1951), qui corrige l'hypersensibilité à l'insuline (Sprague et coll. 1951, Schiller et coll. 1952). Chez le sujet normal, la cortisone diminue également la sensibilité à l'insuline (Bastenie et coll. 1951). En clinique, on peut utiliser cette propriété pour corriger certaines manifestations d'hypoglycémie comme celles du dumping-syndrome (Dreyfus et coll. 1951 *a*) de l'insulome (Mason 1953, Osnes et coll. 1953), ou du diabète juvénile instable (Schiller et coll. 1952 *a*).

À côté du diabète pancréatique, il existe un diabète stéroïdien résistant à l'insuline, caractérisé par une hyperglycémie variable, et non acidotique; dans ces cas-là, le bilan azoté négatif n'est pas corrigé par l'insuline (Schiller et coll. 1952 *b*). Le diabète stéroïdien a été obtenu expérimentalement par l'administration d'ACTH (Conn et coll. 1948, Thorn et coll. 1950) ce que Sprague et coll. (1951) n'ont pu obtenir par la cortisone. Bastenie et coll. (1953 *b*) citent trois cas de diabète stéroïdien corrigés par la cortisone; chez ces malades, la cortisone, par son effet sur l'hypophyse, diminue la sécrétion des corticoïdes compensant ainsi son effet gluconéogénique. Il existe cependant des cas de diabète stéroïdien réfractaires à la cortisone. L'effet inhibiteur sur la fonction surrénalienne serait, dans ces cas, moins marquée que l'effet diabétogène.

Résumé: La cortisone possède une action gluconéogénique à partir des protides et des lipides. Au début d'un traitement à la cortisone, la courbe d'hyperglycémie provoquée est du type prédiabétique. Si l'on poursuit le traitement, cette courbe reprend un aspect normal. Pour expliquer ce phénomène, on admet que la cortisone entraîne une sécrétion compensatoire d'insuline.

La cortisone aggrave le diabète pancréatique et, dans certaines conditions, améliore le diabète stéroïdien.

5. *Les effets de la cortisone sur les organes génitaux*

D'une manière générale, la cortisone a peu d'effets sur les organes génitaux.

Landau et coll. (1953) rapportent un cas d'azoospermie et deux cas d'oligospermie temporaire après un traitement prolongé à la cortisone.

Les effets de la cortisone sur le testicule ont été étudiés en clinique dans les cas de traitement du syndrome adrénogénital. Jores (1953) signale le cas d'un homme de 25 ans chez qui une biopsie testiculaire met en évidence un aspect prépubertaire : petits tubes contournés, à tunique propre épaissie, ne présentant que des cellules de Sertoli et des spermatogonies I. Sous l'influence d'un traitement cortisonique, on observe, trois mois plus tard, une augmentation du volume des testicules sans apparition de la spermatogenèse. Cara et coll. (1953) pratiquent des biopsies testiculaires chez cinq garçons présentant une macrogénitosomie précoce secondaire à une hyperplasie surrénalienne; ils observent une atrophie des cellules de Leydig et un tissu spermatique immature. Après traitement à la cortisone, ils constatent l'apparition de la spermatogenèse et des cellules de Leydig chez des sujets prépubères, tandis qu'ils n'observent aucune modification chez les individus impubères. La maturation gonadique dépendrait du niveau de développement de l'individu estimé d'après son âge osseux plutôt que d'après son âge chronologique (Cara et coll. 1953). Comme nous l'avons rapporté plus haut, l'ossification et la croissance sont avancées chez les enfants de sexe masculin présentant un syndrome adrénogénital.

Chez la femme traitée à la cortisone, Sprague et coll. (1950 *b*) n'ont pas mis en évidence d'importants troubles du cycle menstruel. Ces auteurs rapportent six cas de femmes recevant de la cortisone aux doses de 85 à 130 mg. par jour pendant une période de huit à cinquante-six jours. Le taux urinaire des gonadotrophines et des oestrogènes, déterminé chez l'une d'entre elles, n'est pas modifié. De Costa et coll. (1952 *a*) confirment ces observations chez des femmes recevant 50 à 300 mg. de cortisone par jour. Solival et coll. (1951), en revanche, notent une augmentation du taux des gonadotropines urinaires chez neuf femmes sur trente-deux traitées par la cortisone. Dans certains cas, et surtout chez des jeunes filles réglées depuis peu, on a signalé une aménorrhée secondaire au cours du traitement (Perera et coll. 1950, Sprague et coll. 1950 *b*, Thorn et coll. (1950) Ward et coll. (1951).

La cortisone n'empêche pas la grossesse (De Costa et coll. 1952). On a signalé de très rares malformations chez les enfants de femmes soumises à un traitement cortisonique pendant les premiers mois de la grossesse (Guilbeau 1953).

L'apparition des menstruations dans le syndrome adrénogénital traité à la cortisone est un exemple de l'effet indirect de la cortisone sur l'ovaire; nous avons discuté cette éventualité plus haut. Goldberg (1954) signale le cas d'une fille de 13 ans souffrant d'une hyperplasie surrénalienne, présentant un utérus infantile, des ovaires gros et pâles; l'examen histologique permet de constater un cortex épaissi, une augmentation du stroma, de rares follicules de premier ordre dont la thèque interne est anormalement active. L'administration de cortisone, dans ce cas, est suivie de l'installation des cycles menstruels.

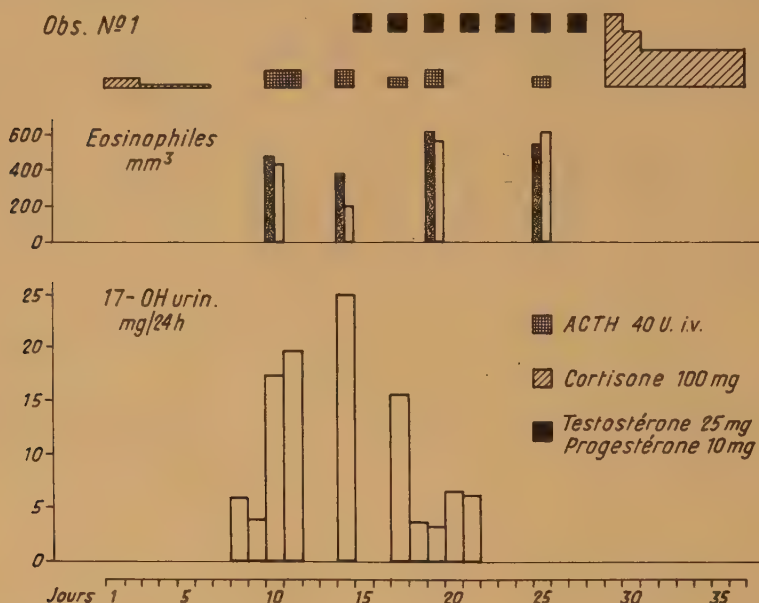
Résumé : D'une manière générale, la cortisone n'influence pas les fonctions sexuelles chez le sujet normal.

Elle rétablit la spermatogenèse ou les cycles menstruels dans le syndrome adréno-génital.

III. OBSERVATIONS PERSONNELLES

Cas n° 1

Madame Suzanne Mon., 51 ans, entre à la Clinique Thérapeutique en septembre 1954. Asthmatique depuis six ans, la malade a essayé successivement toutes les thérapeutiques usuelles. Depuis trois ans, elle est traitée par de la cortisone per os à raison de 50 mg. par jour environ, après un essai de quelques semaines avec de



l'ACTH au cours desquelles elle avait reçu environ 500 mg. d'hormone corticotrope. De juillet 1951 à septembre 1954, la malade a reçu environ 50 gr. de cortisone. A l'admission, on constate une dyspnée asthmatiforme compliquée d'emphysème. Les doses de cortisone sont progressivement diminuées pendant une semaine, puis l'on cherche à stimuler les surrénales par des injections intra-veineuses d'ACTH; on associe en outre à ce traitement quelques injections de progestérone et de testostérone (voir schéma).

L'état clinique est satisfaisant pendant une quinzaine de jours. Durant cette période, les dosages de 17-hydroxy-corticoïdes urinaires dénotent une bonne réponse surrénalienne à la stimulation par l'hormone corticotrope, tandis que la variation des éosinophiles circulants est peu importante (voir schéma).

Cependant l'état de mal réapparaît. Cette aggravation correspond à une absence de variation des 17-hydroxy-corticoïdes urinaires aux nouvelles injections d'ACTH (voir schéma).

On doit alors reprendre la thérapeutique cortisonique à raison de 400, puis 300 et 200 mg. par jour. Cette thérapeutique n'a point d'effet sur la dyspnée qui atteint un tel paroxysme qu'on recourt à une cure de sommeil de deux jours (Dolosal, Largactil, Phénergan). La malade est eupnéique pendant quarante-huit heures, mais bientôt apparaît un syndrome dysentérique très grave. On reprend la cure de sommeil. La malade meurt d'un collapsus cardio-vasculaire malgré l'administration de nor-adrérenaline en goutte-à-goutte continu.

En résumé, il s'agit d'une malade asthmatique de 51 ans, ayant reçu de petites doses de cortisone presque sans interruption pendant trois ans jusqu'à sa mort. La dose totale de cortisone reçue s'élève à environ 50 gr. Trois semaines avant l'exitus, la malade avait reçu quelques injections d'ACTH en vue d'une tentative de sevrage cortisonique.

Observations anatomo-pathologiques

(a) *Hypophyse*

Le poids hypophysaire est légèrement augmenté : il est de 0,9 gr. par rapport au poids normal, chez la femme, de 0,7 gr.

Sur les coupes, le lobe antérieur de l'hypophyse est chromophile. Il existe une prédominance nette des plages basophiles. Les capillaires, très dilatés, sont remplis d'hématies, signe d'une stase importante.

Les cellules *éosinophiles*, inégalement réparties dans toute la glande, ont un protoplasme coloré plus ou moins fortement à l'éosine; elles mesurent 20 à 25 μ de diamètre et ont un noyau généralement prépycnotique. Du côté de l'hypophyse postérieure, on observe quelques plages formées uniquement de cellules *éosinophiles* dont le noyau passe par tous les stades, allant du type vésiculaire au type très pycnotique et contracté.

Les éléments *indifférenciés* se présentent sous l'aspect de noyaux réguliers entourés d'un protoplasme très mince. Ces noyaux, dans l'ensemble un peu plus grands que celui des cellules *éosinophiles*, ont une chromatine disposée en un réseau grossier.

Les cellules *basophiles* sont très nombreuses; elles prédominent nettement sur les autres éléments; elles infiltrent même l'hypophyse postérieure. Elles se présentent sous différents aspects : on observe d'une part de grandes cellules claires, de 30 à 35 μ de diamètre contenant généralement une vacuole juxta-nucléaire; leurs granulations protoplasmiques sont grossières et dissociées; leur noyau de 15 à 20 μ de diamètre contient une poussière de chromatine faiblement colorable à l'hématoxyline; il est du type vésiculaire et présente parfois un ou deux nucléoles en son centre. D'autre part, on remarque des cellules plus petites à protoplasme nettement violacé, dont le noyau très chromatique est souvent échancré; leurs granulations sont repoussées à la périphérie. Enfin, on remarque quelques rares grandes cellules hyalinisées, du type Crooke, présentant un noyau vésiculaire, une vacuole juxta-nucléaire et dont les granulations sont disposées en amas près du noyau d'une part, repoussées à la périphérie d'autre part.

(b) *Surrénale*

Les surrénales sont très atrophiques; elles pèsent 11 gr. par rapport au poids physiologique de 16 à 18 gr. Le cortex, fortement aminci, mesure environ 3 mm. d'épaisseur.

La capsule est relativement épaissie et de structure lamellaire. La zone glomérulaire est très amincie; elle apparaît fragmentée. Les zones fasciculée et réticulée sont nettement atrophiques.

A la coloration par l'hématoxyline-éosine, le protoplasme des cellules des zones fasciculée et réticulée contient des vacuoles peu nombreuses et très petites. La stase est marquée. On note quelques petites zones hémorragiques dans la couche fasciculée.

A la coloration de Scharlach, on note une faible imprégnation lipidique. Les graisses apparaissent en fines granulations dans la zone réticulée; elles sont presque totalement absentes dans la zone fasciculée.

(c) *Thyroïde*

Les vésicules sont inégales. L'épithélium est généralement aplati; on observe quelques cellules cubiques à noyau centro-cellulaire. La chromatine nucléaire est répartie en fine poussière.

Le colloïde apparaît homogène; il ne contient que de rares vacuoles marginales. Il est éosinophile, même dans les petites vésicules.

La vascularisation est faible. Il y a quelques travées fibreuses qui dissocient le tissu. Dans le stroma, on observe quelques rares polynucléaires éosinophiles.

En résumé, dans ce cas, l'*hypophyse antérieure* présente une forte proportion de cellules basophiles qui sont de plusieurs types : on observe, d'une part, des cellules nettement hypertrophiées, à granulations grossières et dispersées, à noyau vésiculaire, d'autre part, de petites cellules dégranulées, hyperchromes, à noyau pycnotique; quelques rares grandes cellules, enfin, apparaissent hyalinisées.

L'*atrophie surrénalienne* intéresse les trois zones; les lipides ont presque disparu, notamment de la zone fasciculée.

La *thyroïde* est à la phase de repos; l'épithélium vésiculaire est aplati; le colloïde est acidophile.

Cas n° 2

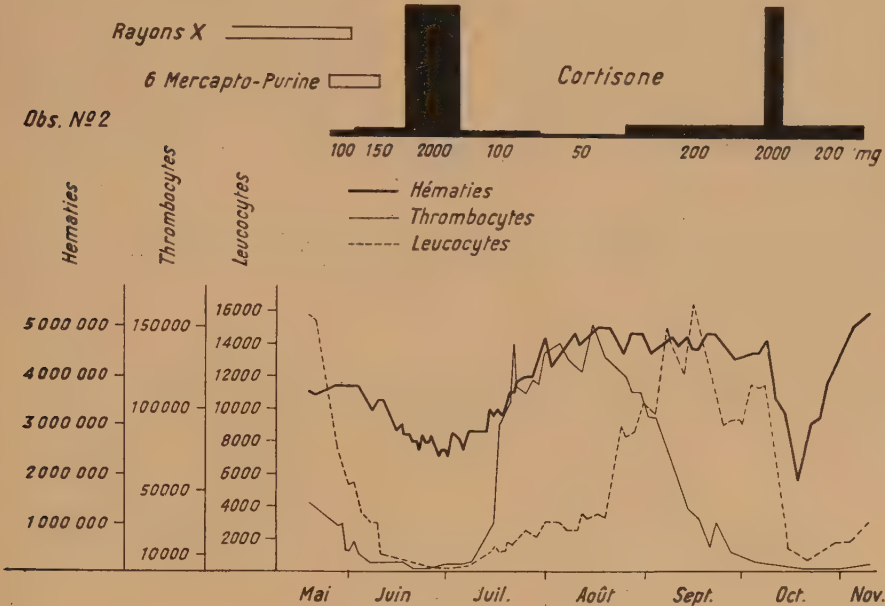
Willy Rog. est un jeune homme de dix-sept ans dont l'affection débute en mars 1954 par des douleurs au niveau de la hanche gauche entraînant une légère boiterie. Une radiographie montre une image en « pelure d'oignon » au niveau du petit trochanter, et des signes d'ostéoporose et d'ostéosclérose. La formule sanguine est caractérisée par une leucocytose à 68.000 éléments parmi lesquels on reconnaît 10% de formes pathologiques consistant en promyélocytes et métamyélocytes. La ponction sternale ramène une moelle riche en cellules myéloïdes, sans mitoses atypiques. La biopsie osseuse ne permet pas de poser de diagnostic différentiel entre un sarcome d'Ewing et une leucose à localisation osseuse. Dans les trois semaines suivantes se développe une hépato-splénomégalie, et des myéloblastes atypiques apparaissent dans le sang. On pose alors le diagnostic de leucémie myéloïde que l'on traite par de la radiothérapie splénique et des transfusions. A partir de fin mai, on administre un antimitotique (6-mercaptopurine) associé à de la cortisone à raison de 100 puis 150 mg. par jour. Sous l'effet de la 6-mercaptopurine, les globules blancs tombent à 3.000 et les plaquettes à 5.000. Il s'ensuit une diathèse hémorragique grave caractérisée par un purpura généralisé, des épistaxis, une hématurie macroscopique et du mélaena.

Devant ce tableau, on décide de traiter le malade à la cortisone à hautes doses selon le schéma proposé par Jean Bernard (1953). Pendant les quinze jours suivants, W. R. reçoit la cortisone à raison de 2 gr. par jour. Les signes cliniques de diathèse hémorragique disparaissent à la fin de la première semaine de ce traitement, tandis que la formule sanguine ne se modifie que dans les jours qui suivent l'arrêt des hautes doses hormonales (voir schéma). Les globules rouges remontent à 4.910.000, l'hémoglobine à 100%, les plaquettes à 151.000 et les leucocytes à 3.000, sans formes pathologiques. L'examen de la moelle permet de constater une répartition normale des éléments des trois lignées sanguines avec une absence de paramyéloblastes.

Les phénomènes secondaires à la thérapeutique cortisonique se développent pendant cette période : faciès cushingoïde, adiposité sur le thorax, les bras et les cuisses, vergetures pourpres au niveau des fesses. A une phase d'euphorie succède une phase de dépression. On observe une ostéoporose diffuse. Les examens de laboratoire ne mettent pas en évidence de modifications notables du taux sanguin des électrolytes.

Le traitement se poursuit avec des doses de 100 mg. de cortisone par jour associée à des transfusions répétées. On obtient une rémission de quelques semaines. A fin septembre, les myéloblastes atypiques réapparaissent dans le sang et on assiste au développement d'une nouvelle diathèse hémorragique avec thrombocytopénie. Le malade reçoit alors à nouveau 2 gr. de cortisone par jour pendant cinq jours (voir schéma).

On observe une amélioration clinique au bout de quelques jours cependant que les leucocytes et les plaquettes restent abaissées. A fin octobre se développe un nouveau syndrome hémorragique et le malade meurt d'une hémorragie cérébro-méningée et d'une inondation ventriculaire.



En résumé, il s'agit d'un jeune homme de dix-sept ans traité par de la cortisone pendant six mois pour leucémie myéloïde. La dose totale de cortisone reçue s'élève environ à 65 gr.

Observations anatomo-pathologiques

(a) Hypophyse

L'hypophyse pèse 0,7 gr.

L'hypophyse antérieure apparaît nettement chromophile. Il n'y a pas de stase.

Les cellules éosinophiles, assez nombreuses, ont un diamètre d'environ 25 à 30 µ; leurs noyaux, clairs, sont bien conservés. Les plaques basophiles sont étendues. Parmi les éléments basophiles, on observe des cellules peu granulées, d'environ 15 µ de diamètre, à noyau clair, finement chromatique, et d'autres cellules un peu plus grandes atteignant 20 à 25 µ de diamètre, possédant un grand noyau clair dont la chromatine est répartie en plaques. Les cellules vacuolisées sont peu nombreuses. Il existe quelques rares cellules hyperchromes dont les granulations sont repoussées à la périphérie et dont le centre cellulaire est flou. La hyalinisation protoplasmique reste exceptionnelle.

(b) Surrénale

Les surrénales sont extrêmement atrophiques; elles pèsent 6 grammes; le cortex ne mesure que 1 à 2 mm. d'épaisseur.

La capsule est fine, de structure normale. La zone glomérulaire est peu amincie. Les deux zones internes sont atrophiques. Les spongiocytes apparaissent en petit nombre; on observe quelques plages de spongiocytes macrovésiculaires au niveau de la zone fasciculée externe.

Les vaisseaux sont bourrés de formes leucocytaires pathologiques; on n'observe pas d'infiltrats leucémiques dans le tissu noble.

(c) *Thyroïde*

La thyroïde est à la phase de repos. L'épithélium vésiculaire est généralement aplati, cubique en certains endroits. Le colloïde, basophile, présente de très rares vacuoles. On observe une richesse en mucus. La glande apparaît peu vascularisée; on observe quelques zones d'hémorragies interstitielles. Il n'y a pas d'îlots lymphoïdes.

(d) *Pancréas*

Le pancréas est normalement globulé. Les îlots de Langerhans sont uniformément hyperplasiés et hypertrophiés. On observe deux types de cellules insulaires: d'une part des cellules à noyau dense, et qui correspondent aux cellules α ; d'autres part des cellules claires à noyau pâle, basophiles, assez grandes, et qui sont les cellules β . On note une prédominance de cellules α .

(e) *Testicule*

La maturation s'arrête au stade de spermatogonies et de spermatocytes I qui remplissent la lumière. Les cellules de Leydig sont peu nombreuses. Le stroma, formé par du tissu conjonctif jeune dissocie les tubes séminifères dont la membrane propre est souvent épaissie. On observe une infiltration diffuse de cellules leucémiques.

En résumé, dans ce cas, l'*hyphophyse* apparaît chromophile. Les cellules basophiles sont dégranulées; celles du type hyperchrome à granulations repoussées à la périphérie sont peu nombreuses; la hyalinisation protoplasmique reste exceptionnelle.

L'*atrophie surrénalienne*, très marquée, intéresse principalement les zones fasciculée et réticulée; l'imprégnation lipidique est faible.

La *thyroïde* est à la phase de repos; l'épithélium vésiculaire est aplati; le colloïde contient peu de vacuoles de résorption.

Au niveau du *pancréas*, on observe une hyperplasie et une hypertrophie des îlots de Langerhans.

Le *testicule* est immature; notons que le sujet n'avait pas encore fait sa puberté.

Cas n° 3

M. César Jul., 55 ans, contremaître, est hospitalisé à la Clinique Thérapeutique le 22 juillet 1954. Dans ses antécédents, on relève une malaria traitée par de l'arsenic en 1917 et un ulcère de la petite courbure de l'estomac dont les premiers symptômes remontent à 1942.

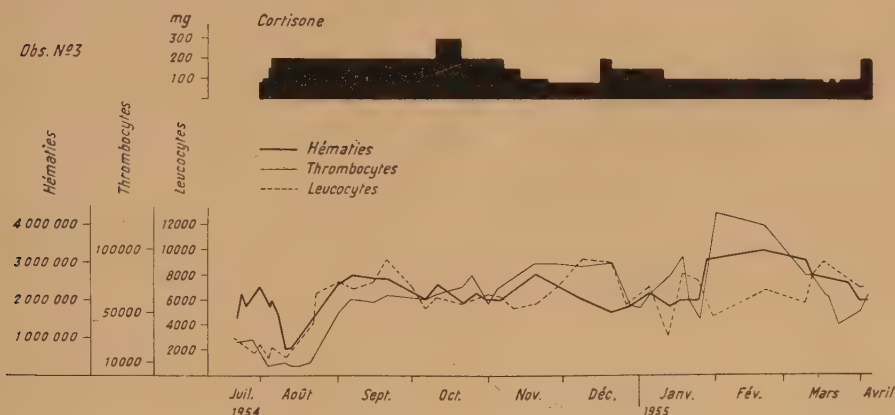
A l'entrée, le malade présente une asthénie, une pâleur extrême, du purpura, une polyadénopathie et une splénomégalie. La formule sanguine est représentée par 1.500.000 globules rouges, 30 % d'hémoglobine, 3.000 leucocytes dont 51% de lymphocytes et 4% de myélocytes, et 26.000 plaquettes. La ponction sternale ramène une moelle très pauvre, ne contenant que de rares cellules réticulaires banales. A ce tableau de panmyéloptisie, on évoque différentes origines: la leucémie aleucémique, une intoxication professionnelle, un hypersplénisme malarique. On décide de traiter le malade par des transfusions, sans adjonction de cortisone, en raison de son passé ulcéreux. Deux semaines plus tard cependant, l'apparition d'un syndrome hémorragique grave secondaire à une thrombocytopénie nécessite l'institution du traitement hormonal. L'effet de la cortisone aux doses de 100 à 200 mg. par jour n'est pas immédiat, mais se manifeste favorablement au bout d'une dizaine de jours, tout d'abord par une régression des phénomènes hémorragiques, puis par une élévation des divers composants du

sang, y compris des formes myéloblastiques atypiques, ce qui permet d'ailleurs de confirmer le diagnostic de leucémie (voir schéma). À fin août, la formule sanguine est la suivante : 2.500.000 globules rouges, 55% d'hémoglobine, 7.450 globules blancs avec 17% de myéloblastes atypiques, 52.000 plaquettes. La rate et les ganglions ont diminué de volume.

Le malade retourne à domicile en septembre où le traitement se poursuit à raison de 100 à 200 mg. de cortisone par jour et 2 à 3 transfusions par semaine. En octobre, une rétention aqueuse d'environ six litres, cède rapidement à un régime sans sel strict. En décembre, on assiste à une rechute grave caractérisée par une diathèse hémorragique. À fin janvier cependant s'installe une nouvelle phase de rémission qui permet à M. J. de reprendre son travail à mi-temps pendant plusieurs semaines.

Le malade meurt brusquement en insuffisance surrénalienne le 4 avril 1955.

En résumé, il s'agit d'un homme de 55 ans, ancien paludéen, souffrant depuis plusieurs années d'un ulcère gastrique et présentant en outre une leucémie myéloïde pour laquelle de la cortisone fut administrée pendant neuf mois, jusqu'à l'exitus. La dose totale de cortisone reçue s'élève environ à 35 gr.



Observations anatomo-pathologiques

(a) Hypophyse

L'hypophyse présente une augmentation pondérale puisqu'elle pèse 0,9 gr. par rapport au poids physiologique, chez l'homme, de 0,6 gr. Elle apparaît stasiée.

L'hypophyse antérieure est très chromophile avec prédominance nette des zones éosinophiles. Les cellules éosinophiles ont un diamètre d'environ 20 à 25 μ ; elles présentent généralement un protoplasme granuleux; quelques-unes sont vacuolisées. Leurs noyaux sont ronds, réguliers, moyennement chromatiques, quelques-uns sont vésiculaires. Quelques cellules se colorant plus fortement à l'éosine, présentent un protoplasme uniforme et un noyau dense, très chromatique, le plus souvent échancré.

On remarque quelques cellules indifférenciées, à protoplasme clair, à noyau moyennement chromatique.

Enfin, on observe des cellules basophiles peu nombreuses qui sont généralement claires, dégranulées, mesurent 15 à 20 μ de diamètre et ont un noyau modérément chromatique. Il existe également de rares cellules violacées, hyperchromes à noyau vésiculaire le plus souvent périphérique. On note enfin quelques plages de cellules claires, tuméfiées, de 30 à 35 μ de diamètre dont le noyau est vésiculaire; certaines d'entre elles sont en voie de lyse. Les cellules hyalinisées sont exceptionnelles.

Le tissu péri-hypophysaire est infiltré de cellules leucémiques. On remarque une plage d'hématopoïèse dans le tissu péri-glandulaire.

(b) *Surrénale*

Les surrénales pèsent 15 gr. Il est difficile d'apprécier l'atrophie pondérale dans ce cas, puisque les glandes sont hémorragiques, stasiées et infiltrées de cellules myéloblastiques, au niveau de la médulo-surrénale notamment. A la section, l'épaisseur glandulaire est inférieure à 3 mm.

On observe une anarchie structurale. La capsule est épaissie. La zone glomérulaire a presque disparu. La zone fasciculée est bourrée de petits adénomes qui prennent tantôt le type glomérulaire, tantôt le type fasciculaire; il existe également des formations adénomateuses dans la capsule.

Les cellules des zones fasciculée et réticulée sont modérément vacuolisées, à part certaines d'entre elles, au niveau des micro-adénomes, qui ont le type net des spongiocytes.

A la coloration de Scharlach, on note une imprégnation lipidique légère dans les zones fasciculée et réticulée. Les vacuoles de graisse sont diffusément réparties dans les deux zones; elles sont plus grossières au niveau des adénomes.

(c) *Pancréas*

La lobulation pancréatique est normalement visible; on observe une discrète lipomatose. Les îlots de Langerhans sont nombreux. On y remarque deux types de noyaux: des noyaux chromatiques d'une part, des noyaux vésiculaires d'autre part. Ces images correspondent vraisemblablement aux deux types de cellules insulaires; elles se rencontrent en proportions égales.

(d) *Testicule*

On observe une fibrose interstitielle. Les tubes séminifères présentent un épaississement de leurs membranes basales. Les cellules de Sertoli sont relativement peu nombreuses. Tous les stades de la spermatogenèse sont représentés.

En résumé, dans ce cas-là, l'hypophyse apparaît éosinophile. Parmi les éléments basophiles, peu nombreux, on observe des cellules dégranulées, de taille moyenne et quelques plages de cellules hypertrophiques tuméfiées, claires, à noyau vésiculaire, dont certaines sont en voie de lyse. On observe également quelques cellules hyperchromes.

Le cortex *surrénalien* est très aminci; on y observe une anarchie structurale et une pauvreté en lipides.

Le *pancréas* présente une hyperplasie des îlots de Langerhans.

Le *testicule* est fonctionnel; on y observe quelques signes de sénescence.

Cas n° 4

M. Joseph Fis., 53 ans, manœuvre, a été traité par de la Prednisone de septembre 1955 à janvier 1956 pour un lupus érythémateux disséminé.

Son affection avait débuté six ans auparavant par des arthralgies dont on n'avait pu préciser l'origine. On avait constaté une hépatomégalie et une accélération de la vitesse de sédimentation à 68 et 95 mm. en une et deux heures, ce qui avait conduit au diagnostic de cirrhose de Laënnec, au stade hypertrophique, en raison d'un éthylisme avéré. En 1951, le malade avait souffert de précordialgies sans caractère angineux. En 1953, il s'était plaint d'une asthénie progressive, de douleurs abdominales vagues et d'une redrudescence des arthralgies.

Le malade fait un premier séjour à la Clinique thérapeutique au début de 1955. Il présente à ce moment-là le tableau clinique complet d'une collagénose; fébricule intermittente, arthralgies, douleurs viscérales de type artéritique, polyadénopathie, hépatomégalie. Les examens cliniques mettent en évidence une dysprotéïnémie:

la vitesse de sédimentation est fortement accélérée à 106 et 136 mm. en une et deux heures, l'électrophorèse des protides plasmatiques dénote une hypoalbuminémie à 50% et une augmentation des globulines γ . La formule sanguine met en évidence une polynucléose neutrophile avec lymphopénie.

La présence de cellules L-E dans le sang périphérique signe en avril 1955 le diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

En août 1955, le malade revient dans le Service, présentant une décompensation cardio-rénale, avec dyspnée, orthopnée, hypertension, albuminurie, hématurie, cylindrurie, légère azotémie. Une éruption bulleuse apparue au niveau des avant-bras, est traitée pendant quelques jours par de la Nivaquine. On passe bientôt à la Prednisone, aux doses de 20, puis de 50 mg. par jour en raison d'une aggravation de l'état clinique caractérisée par des poussées thermiques vespérales, de la tachycardie et une augmentation de l'asthénie. On obtient aussitôt une amélioration qui se traduit par de la défervescence, un ralentissement du rythme cardiaque, une sensation de bien-être. Cependant, trois semaines plus tard, un syndrome d'occlusion intestinale conduit à une appendicectomie. L'examen de la pièce révèle une artérite nécrosante intéressant les trois artères méso-appendiculaires. Les suites opératoires sont simples; la cicatrisation se fait aussi rapidement que chez un sujet normal malgré l'administration de 300 mg. de cortisone intra-musculaire pendant une semaine, puis de 80 mg. de Predsinone per os, les jours suivants.

Le traitement du mupus érythémateux par la Prednisone est poursuivi sans interruption dans les mois suivants. On obtient une amélioration clinique avec des doses de 70 à 80 mg. par jour, mais toute tentative de diminuer la posologie entraîne une reprise de l'asthénie, de l'inappétence et des douleurs viscérales et articulaires.

A fin octobre, le malade retourne, à sa demande, quelques semaines à domicile.

Il revient presque moribond dans le Service au début de janvier 1956. Une nouvelle éruption érythémato-bulleuse desquamante siège au niveau des avant-bras. Les extrémités sont ischémisées. La tension artérielle humérale est à 180-100 mm. de mercure. Le malade est fortement dyspnéique, en sub-œdème pulmonaire. Il souffre de nausées et de vomissements; on n'ausculte aucun bruit intestinal.

Ce syndrome pseudo-occlusif persiste quatre à cinq jours; le malade meurt de perforations intestinales multiples.

En résumé, il s'agit d'un malade de 53 ans ayant reçu de la Prednisone pour un lupus érythémateux disséminé, pendant quatre mois, jusqu'à sa mort. La dose totale de Prednisone reçue s'élève à 5 gr. environ, ce qui correspond à 25 gr. de cortisone.

Observations anatomo-pathologiques

(a) *Hypophyse*

L'hypophyse présente une très légère augmentation pondérale par rapport au poids normal de 0,6 gr. : elle pèse 0,75 gr.

L'hypophyse antérieure présente une paroi antérieure déprimée en son centre par un kyste.

Elle est très chromophile. On observe une prédominance des plages basophiles, mise à part une zone contiguë à l'hypophyse intermédiaire, qui est nettement éosinophile.

Les cellules *basophiles* sont de types variables. On observe d'une part des éléments de 15 μ environ, présentant un protoplasme peu granuleux et un noyau moyennement chromatique; on remarque d'autre part de nombreuses cellules de 20 μ de diamètre, à protoplasme violacé dont les granulations sont repoussées à la périphérie; elles contiennent généralement une vacuole juxta-nucléaire. Enfin, on note d'assez nombreuses cellules hypertrophiques présentant un anneau hyalien tel qu'on le décrit dans la cellule de Crooke. Les cellules hyperchromes et les cellules hyalinisées sont disposées en îlots, principalement en bordure de la glande.

Les éléments *indifférenciés* sont représentés par de gros noyaux clairs dispersés, à peine entourés de protoplasme.

Les cellules *éosinophiles* présentent un protoplasme granuleux et un noyau moyennement chromatique.

(b) *Surrénale*

La surrénale est fortement atrophique; elle pèse 8 gr. A la section elle est aplatie, présentant une épaisseur de 1 à 3 mm.; une couleur jaunâtre dénote une imprégnation lipidique assez marquée.

La capsule n'est pas épaissie. La zone glomérulaire est relativement bien conservée. Les zones fasciculée et réticulée sont atrophiques; elles contiennent un assez grand nombre de spongiocytes.

(c) *Thyroïde*

La thyroïde présente des vésicules de taille variable, à épithélium aplati. La substance colloïde est basophile et présente quelques boules centrales. On observe de petits foyers de prolifération goitreuse non fonctionnels.

Les artères présentent un épaississement intimal important, on note une thrombose dans un ancien anévrisme.

(d) *Pancréas*

La lobulation pancréatique est normale. Les îlots de Langerhans, sont très nombreux. Il existe une prédominance de cellules β . Les cellules α sont en bordure des îlots. On observe une thrombose sur un anévrisme au niveau d'un gros vaisseau.

(e) *Testicule*

On note une atrophie des tubes contournés qui présentent un épaississement fibreux de leur membrane basale. Ces tubes contiennent encore des cellules de la lignée spermatocytaire, qui s'arrête au stade III. Les cellules de Sertoli sont inégalement réparties. Les cellules de Leydig ont des contours mal délimités. Il y a d'énormes dépôts calcaires intra-canaliculaires.

Les parois artérielles sont épaissies. On note un infarctus sur thrombose artérielle, avec nécrose du territoire correspondant.

En résumé, dans ce cas-là, l'*hypophyse* apparaît chromophile. Elle présente de nombreuses cellules basophiles tantôt claires et peu granuleuses, tantôt hyperchromes, tantôt hyalinisées du type de la cellule de Crooke.

La *surrénale*, atrophique, est réduite à une mince lamelle; il existe une imprégnation lipidique encore relativement importante.

La *thyroïde* est à la phase de repos; l'épithélium vésiculaire est aplati; le colloïde est très dense.

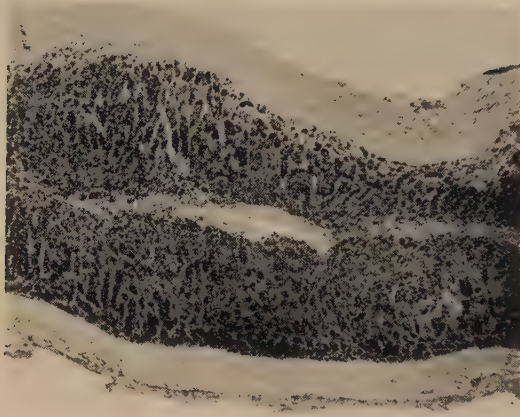
Les îlots de Langerhans du *pancréas* sont hyperplasiés.

Le *testicule* présente des signes d'involution probablement en relation avec la maladie vasculaire.

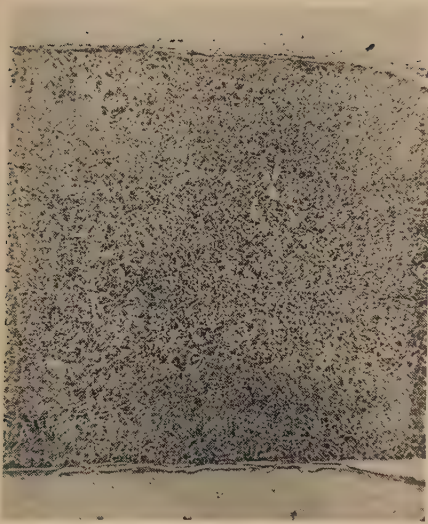
DISCUSSION

Après avoir revu les effets de la cortisone sur la morphologie et les fonctions des glandes endocrines, nous avons rapporté les résultats de l'examen anatomo-pathologique de ces organes chez quatre sujets traités par de hautes doses de cortisone, dans trois cas, et de Prednisone, dans

SURRENALE



a



b

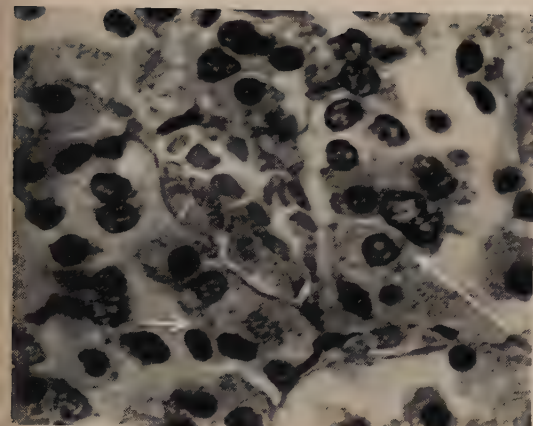


c

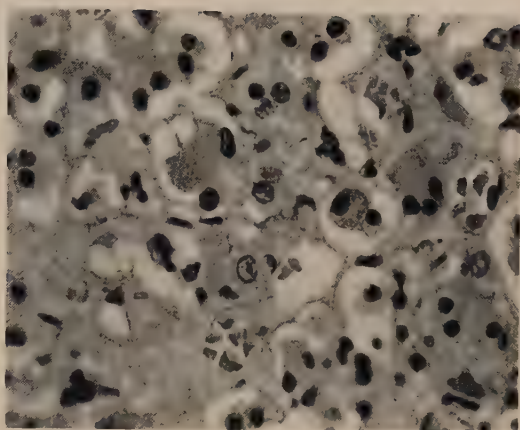
- a)* Cortex surrénalien aminci au niveau des trois couches. Capsule épaissie. Faible imprégnation lipidique.
Cas n° 1. Scharlach. 46 fois.
- b)* Atrophie considérable de la cortico-surrénale. Glomérulaire relativement peu amincie. Atrophie extrême des deux zones internes.
Cas n° 2. Hématoxiline-éosine. 46 fois.
- c)* Atrophie corticale. Zone glomérulaire relativement bien conservée.
Cas n° 4. Hématoxyline-éosine. 28,4 fois.

- a) En bordure du sinus, deux grandes cellules basophiles claires, à granulations grossières, à noyau vésiculaire.
Cas n° 1. Hématoxyline-éosine. 830 fois.
- b) Cellules basophiles hypertrophiques, ballonnées en voie de lyse.
Cas n° 3. Hématoxyline-éosine. 642 fois.
- c) Cellule basophile hyperchrome, à noyau foncé, à centre cellulaire flou, à granulations repoussées à la périphérie.
Cas n° 2. Hématoxyline-éosine. 912 fois.
- d) Cellule basophile vacuolisée évoluant vers le type de la cellule de Crooke.
Cas n° 1. Hématoxyline-éosine. 750 fois.
- e) Cellules basophiles hyalinisées, à grand noyau vésiculaire évoluant vers le type de la cellule de Crooke.
Cas n° 2. Hématoxyline-éosine. 912 fois.
- f) Cellule de Crooke typique : grand noyau vésiculaire, vacuole juxta-nucléaire, anneau hyalin protoplasmique, granulations formant d'une part un amas près du noyau, d'autre part repoussées à la périphérie de la cellule.
Cas n° 4. Hématoxyline-éosine. 1116 fois.

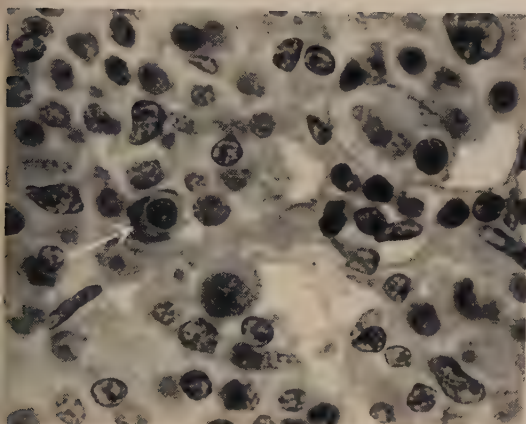
HYPOPHYSE



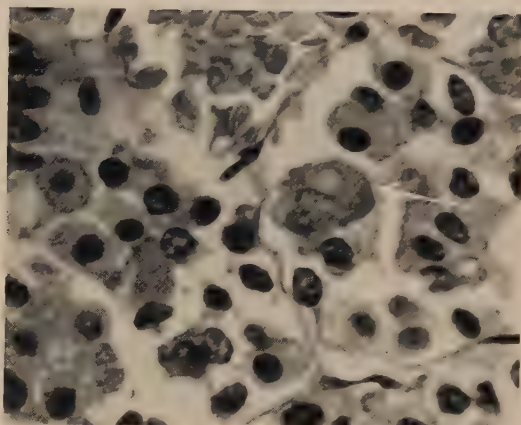
a



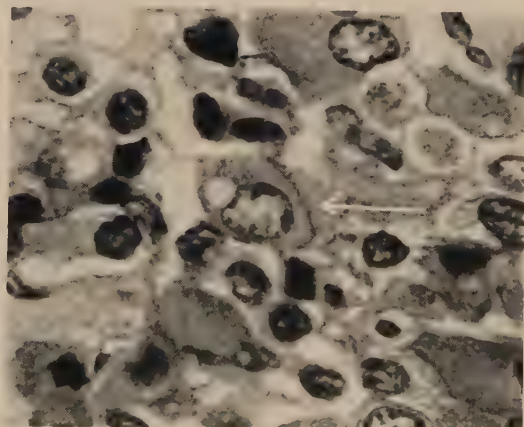
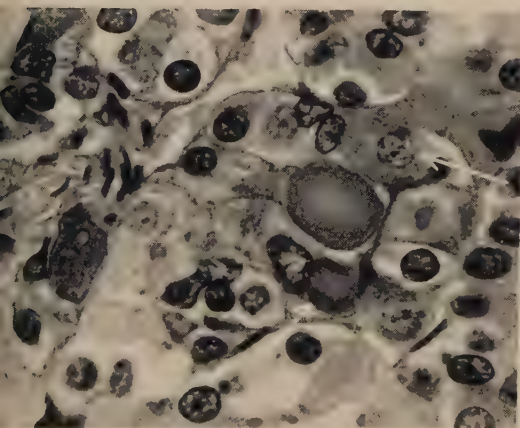
b



c

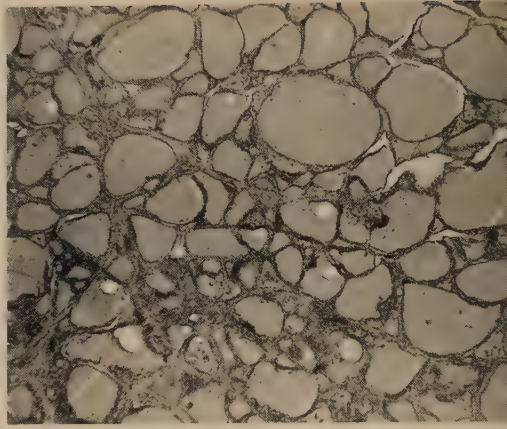
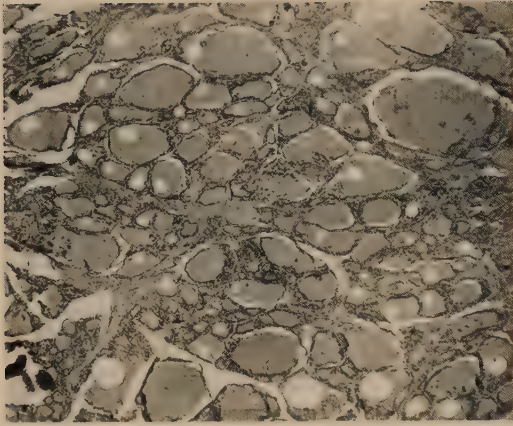


d



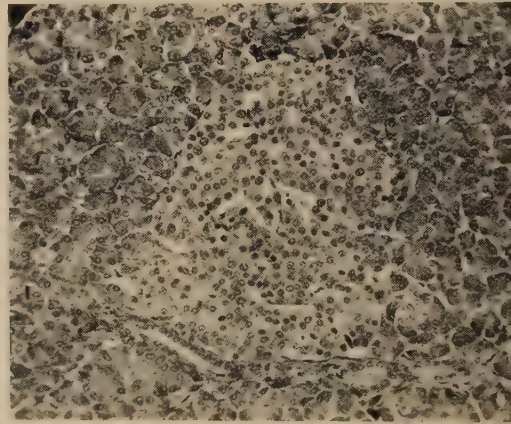
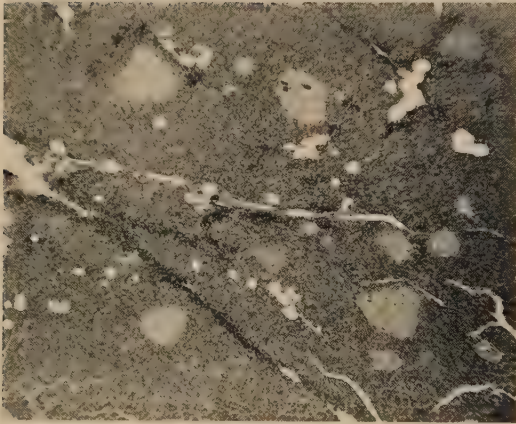
f

THYROÏDE



Deux images de thyroïde à la phase de repos : épithélium vésiculaire aplati, colloïde dense, sans vacuoles de résorption.
Cas n^{os} 1 et 2. Hématoxyline-éosine. 30 fois.

PANCRÉAS



Hyperplasie et hypertrophie des îlots de Langerhans.
Cas n^o 2. Van Gieson. 27 fois.
Vue d'un îlot de Langerhans au fort grossissement.
Cas n^o 2. Van Gieson. 177,6 fois.

le dernier cas. Il s'agit maintenant de déterminer si les diverses glandes endocrines examinées présentent des variations de structure par rapport aux normes physiologiques, et, dans l'affirmative, de définir quelles sont les modifications qui peuvent être rapportées spécifiquement au traitement cortisonique. Nous nous proposons de considérer le problème successivement pour l'hypophyse, la surrénale, la thyroïde, le pancréas, et les gonades, selon le schéma que nous avons adopté dans ce travail.

a) *Hypophyse*

Le poids de la glande est légèrement augmenté dans trois cas, ce qui est vraisemblablement secondaire à la stase. La structure histologique varie assez fortement d'un sujet à l'autre. Dans le cas n° 1, il existe une prédominance nette des cellules basophiles qui sont de types variables : on observe d'une part des cellules hypertrophiques, ballonnées, peu granulées, vacuolisées, à noyau vésiculaire; d'autre part des éléments hyperchromes, à granulations repoussées à la périphérie, à centre cellulaire flou; enfin, il existe quelques grandes cellules hyalinisées, à noyau vésiculaire. Au niveau de l'hypophyse du cas n° 2, on dénombre autant de cellules éosinophiles que de cellules basophiles. Parmi ces dernières, on dénote une forte proportion d'éléments de taille moyenne montrant peu d'affinité pour le colorant basique, et des cellules hyperchromes à granulations repoussées à la périphérie; les cellules hyalinisées sont très peu nombreuses. L'hypophyse du cas n° 3 est franchement éosinophile; les formations basophiles, peu nombreuses y sont représentées par des cellules claires, peu granulées, par quelques rares cellules hyperchromes à granulations repoussées à la périphérie et par de grandes cellules ballonnées, en voie de lyse; les cellules hyalinisées sont exceptionnelles. Enfin, au niveau de l'hypophyse du cas n° 4, on remarque une grande richesse en cellules hyperchromes à centre cellulaire flou, à granulations repoussées à la périphérie, et d'assez nombreuses cellules hyalinisées, notamment en bordure de l'hypophyse antérieure.

La première question à envisager, c'est l'origine de la variabilité de structure rencontrée au niveau de ces hypophyses. Premièrement, les sujets sont de sexe et d'âge variables : il s'agit d'une femme de 51 ans, ménopausée depuis six ans, d'un jeune homme de 17 ans qui n'avait pas encore accompli sa puberté, d'un homme de 55 ans et d'un homme de 53 ans. Deuxièmement, les quatre malades en question sont morts d'affections diverses : d'asthme, dans le cas n° 1, de leucémie à paramyélomblastes dans les cas n° 2 et 3, de lupus érythémateux disséminé dans le cas n° 4. Or nous savons, d'après les travaux de Rasmussen (1929, 1933), de Spark (1935) et de Severinghaus (1944) que la répartition des trois types de cellules hypophysaires varie selon le sexe et l'âge des malades. Ainsi, chez l'homme, après quarante ans, le contenu en cellules éosinophiles diminue tandis que le nombre des chromophobes augmente. Chez la femme, on observe, après le climatère une augmentation puis une diminution du contenu basophile. Quant aux travaux de Krauss

(1928), ils ont attiré l'attention sur la variabilité de la structure hypophysaire selon la constitution et les antécédents pathologiques. C'est ainsi que les hypersthéniques présenteraient une augmentation des cellules basophiles hypophysaires tandis que les asthéniques verraient ces éléments diminuer.

Pourtant, malgré la variabilité de structure des hypophyses envisagées, il existe des modifications particulières de la lignée basophile à leur niveau, qui ne peuvent être rapportées ni à l'âge, ni au sexe, ni aux diverses affections que les malades auraient présentées. Ces variations sont constantes dans nos quatre cas. Elles consistent principalement en une *dégranulation* de la cellule basophile qui aboutit à la formation de types variables de cellules : la cellule hyperchrome à centre cellulaire flou, à granulations repoussées à la périphérie, la cellule hypertrophique, pâle, atteignant quatre à cinq fois le volume des cellules basophiles habituelles et qui tend à se lyser, enfin la cellule hyalinisée du type de la cellule de Crooke. La dégranulation conduisant à la cellule de type Crooke correspond à celle qui a été décrite chez l'homme par Laqueur (1950 et 1951), Bennett (1951 et 1953), Dreyfus et coll. (1951 *b*), Landing et coll. (1951); nous la trouvons de façon constante au niveau des quatre hypophyses. La cellule hyperchrome a été signalée par Dreyfus et coll. (1951). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de description pouvant évoquer la cellule nettement hypertrophique en voie de lyse que nous avons observée dans le cas n° 1 et surtout dans le cas n° 4. Cette variation structurale demeure un mode de dégranulation de la cellule basophile. Nous croyons donc pouvoir affirmer que les modifications décrites peuvent être rapportées au traitement cortisonique dans nos trois premiers cas et à la Prednisone dans le dernier cas. On peut soulever la question d'une modification plus profonde de la structure hypophysaire par le traitement; outre les facteurs individuels envisagés plus haut, il se peut que les doses de cortisone administrées, la durée du traitement aient joué un rôle dans la répartition finale des éléments que nous avons pu observer. Un récent travail de l'Institut de Pathologie de Berlin met en évidence d'importantes variations de structure hypophysaire suivant la dose de cortisone administrée, la durée du traitement et le temps écoulé entre la dernière injection et la mort.

Stein (1955) observe en effet que le rat ayant reçu une dose unique de 0,5 mg de cortisone intra-musculaire, ne présente dans la semaine qui suit aucune variation de l'image histologique hypophysaire. En revanche, une dose de 1 mg de cortisone entraîne une basophilie dans les deux jours qui suivent l'injection; cette image est transitoire : au quatrième jour la basophilie a tendance à diminuer, une semaine après l'injection, l'hypophyse a repris son aspect normal. Si l'on administre une dose unique de 4 mg. chez le rat, on remarque également une basophilie hypophysaire les deux premiers jours. Au quatrième jour, néanmoins, l'hypophyse apparaît chromophobe, par augmentation des cellules dégranulées; celles-ci se distinguent des cellules indifférenciées, plus jeunes, par une

légère augmentation de leur taille, par leur grand noyau peu chromatique et par un protoplasme très pâle. Les doses plus fortes de 20, 40 et 80 mg. de cortisone font apparaître de grandes cellules claires vacuolisées, dites de « transition » atteignant quatre fois le volume des cellules basophiles habituelles. Ces cellules rappellent celles qui ont été décrites par Halmi (1951), après thyroïdectomie. Enfin, après des injections répétées de hautes doses de cortisone, soient trois injections de 50 mg. à une semaine de distance, par exemple, on n'observe plus ni la basophilie hypophysaire, ni les grandes cellules vacuolisées de « transition ». On note en revanche l'apparition de cellules basophiles hyperchromes, à noyau pycnotique, disséminées parmi des cellules éosinophiles relativement augmentées. Il faut remarquer que même chez l'animal ayant reçu une dose totale de 150 mg. de cortisone, on retrouve une image hypophysaire normale quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Nous pouvons remarquer que l'hypophyse du cas n° 3 rappelle celle du rat traité par des injections répétées de hautes doses de cortisone : on y trouve une prédominance de cellules éosinophiles et de cellules dégranulées, parmi lesquelles on dénote quelques rares formes hyperchromes. Cette éosinophilie paradoxale a été rapportée dans plus de cinquante observations d'hypophyses humaines, en cas de maladie de Cushing (Stein 1955). On peut objecter que dans ces cas-là, plus d'une trentaine de stéroïdes contribuent à la modification hypophysaire; il n'en demeure pas moins que dans de nombreux cas similaires de tumeurs surrénaliennes, on a décrit classiquement une basophilie hypophysaire.

Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer pourquoi telle hypophyse de nos cas est éosinophile, pourquoi telle autre présente une abondance de cellules hypertrophiques vacuolisées, pourquoi une troisième est si riche en cellules de Crooke. Si nous ne pouvons rapporter, comme chez l'animal, les variations de structure à la dose de cortisone reçue et à la durée d'administration, nous pouvons cependant affirmer que la plupart des cellules basophiles sont transformées en un type probablement non fonctionnel, ce qui témoigne que l'organisme a été soumis récemment à de hautes doses de cortisone.

Nous avons insisté au début de notre travail sur l'incertitude qui règne actuellement de l'origine de la sécrétion d'ACTH. Les travaux expérimentaux ne permettaient pas de conclure, en effet, si l'hormone corticotrope était élaborée au niveau de la cellule éosinophile ou de la cellule basophile. Le travail de Stein tend à faire admettre que c'est bien la cellule basophile qui élaborerait l'ACTH. La basophilie hypophysaire observée dans les heures qui suivent l'administration de petites doses de cortisone représenterait une accumulation d'ACTH au niveau des granulations, par inhibition de la sécrétion. La diminution de l'affinité pour le colorant basique quatre jours après l'administration du stéroïde signifierait une reprise de la sécrétion d'ACTH, la cortisone injectée ayant cessé d'agir. Les grandes cellules vacuolisées de « transi-

tion » apparaissant après des doses de 40 à 80 mg. représenteraient des éléments à maturation exagérée, ne pouvant déverser leur contenu dans la circulation en raison d'une stéroïdémie élevée. Enfin, les formes hyperchromes qui se développent lors de l'administration de très hautes doses de cortisone seraient des cellules basophiles non sécrétrices dont l'involution et la destruction seraient accélérées.

Chez l'homme, il semble bien que la lignée des cellules basophiles soit également en relation avec l'ACTH. En effet, en 1928 déjà, Kraus avait remarqué une diminution du nombre des cellules basophiles dans la maladie d'Addison, ce qui pourrait s'interpréter, avec les données actuelles, comme une dégranulation exagérée de la cellule basophile par hyperproduction d'ACTH; on sait, d'après Sydnor et coll. (1953 *a*) que l'ACTH est augmentée dans le sang des Addisoniens. Kraus avait également remarqué que l'hypophyse des sujets présentant une surrénale riche en lipoides et en corps biréfringents était plus basophile que celle d'autres sujets; or on sait aujourd'hui, que c'est l'ACTH qui favorise l'accumulation de lipides au niveau de la surrénale. D'autre part, Crooke (1932) avait signalé les modifications rencontrées au niveau de la cellule basophile dans le syndrome de Cushing; Heinbecker (1944) avait interprété la cellule de Crooke comme une cellule en inactivité. Les travaux récents sur les modifications de la cellule basophile par le traitement cortisonique semblent confirmer cette hypothèse.

En conclusion, les quatre hypophyses observées après traitement cortisonique dans les trois premiers cas, et après traitement à la Prednisone, dans le dernier cas, présentent des modifications constantes au niveau de la cellule basophile. Ces modifications consistent avant tout en une *dégranulation*, qui peut conduire à la formation d'une cellule hyperchrome, d'une cellule hyalinisée ou d'une cellule ballonnée.

Ces variations peuvent être rapportées au traitement; il se peut que les modifications de structure, notamment la variabilité de répartition des trois formes d'éléments soient également dues en partie au traitement, compte tenu des facteurs individuels de sexe, d'âge et d'antécédents pathologiques. Seules des études portant sur un grand nombre d'hypophyses permettraient de mettre en évidence ce facteur.

b) *Surrénale*

La *surrénale* est atrophique dans tous nos cas. Elle pèse 6, 8, et 11 gr. par rapport au poids physiologique de 16 à 18 gr. Dans le cas n° 3, le poids est de 15 gr., mais ceci s'explique par une hémorragie et une infiltration de cellules myéloblastiques. L'atrophie se mesure particulièrement à la section de la glande qui révèle un cortex aplati dont l'épaisseur n'atteint jamais un demi-centimètre.

Au point de vue histologique, nous retrouvons les modifications classiques du traitement cortisonique, notamment une atrophie intéressant les deux zones internes et une pauvreté en lipides. Dans le cas

n° 3, nous observons une anarchie structurale, qui avait été signalée par Coste (1954). La zone glomérulaire présente un aspect un peu variable dans les quatre cas : dans le cas n° 1, elle est fortement amincie et fragmentée; dans le cas n° 2, elle est peu atrophique par rapport aux zones fasciculée et réticulée; dans le cas n° 3, elle est méconnaissable; enfin, dans le cas n° 4, elle est relativement bien conservée. Comme nous l'avions signalé plus haut, il semble aujourd'hui que la zone glomérulaire représente une couche à vie plus ou moins végétative, à partir de laquelle se reforment les deux zones internes; on peut supposer que dans le cas n° 1, la surrénale a été particulièrement épuisée, en raison de la durée du traitement qui a excédé deux ans et peut-être en raison d'une susceptibilité exagérée chez une asthmatique. De plus la malade avait reçu quelques injections d'ACTH en vue d'un sevrage cortisonique et on sait que l'hormone corticotrope peut être mal tolérée dans des cas semblables. Dans le cas n° 3, l'anarchie structurale est telle qu'on ne peut apprécier les différentes zones. Enfin, dans les cas 2 et 4, la zone glomérulaire est peu atteinte, ce qui correspond aux descriptions de Bennett (1953).

En conclusion, nous retrouvons au niveau de la surrénale les modifications habituelles du traitement : une atrophie importante du cortex, prédominant au niveau des zones fasciculée et réticulée, et une pauvreté en lipides au niveau des trois zones.

c) *Thyroïde*

La *thyroïde* est, dans les cas examinés, à la phase de repos. L'épithélium vésiculaire est généralement aplati. Le colloïde dense ou acidophile ne présente pas de vacuoles marginales de résorption. La vascularisation est pauvre. Il n'y a pas d'îlots lymphoïdes.

Nous trouvons donc au niveau de la glande des signes histologiques d'hypofonction qui peuvent être mis en parallèle avec le ralentissement de la fonction thyroïdienne au cours du traitement cortisonique. Rappelons la diminution de la captation d'iode radio-actif et l'abaissement du taux de l'iode protéique sérique (Hill et coll. 1950, Fredrickson 1951 et 1952), survenant au cours du traitement.

La question du mécanisme par lequel la cortisone déprime la fonction thyroïdienne n'est pas résolue. S'agit-il d'une action directe sur la thyroïde, par diminution de la perméabilité capillaire ce qui entraînerait une diminution de la captation d'iode. Nous savons par ailleurs que la cortisone augmente l'élimination rénale de l'halogène. La cortisone agit-elle sur la thyroïde par l'intermédiaire de l'hypophyse, en diminuant la formation d'hormone thyroïdienne ? Cette théorie est très controversée. Il ne faut pas perdre de vue cependant, que la cellule basophile élabore la TTH, fait plus certain que celui de la sécrétion de l'ACTH par la même cellule basophile. On peut donc supposer que les modifications observées au niveau des cellules basophiles hypophysaires sous l'influence de la cortisone intéressent la sécrétion de la TTH de même que

celle de l'ACTH. Ces faits sont encore peu élucidés et demandent de plus amples expériences. Sans pouvoir expliquer la pathogénie du phénomène, nous nous bornerons à constater les signes histologiques d'hypofonction thyroïdienne chez nos sujets.

d) *Pancréas*

Le *pancréas* apparaît quelque peu modifié dans sa structure endocrinienne dans les cas observés. On note en effet, une très grande richesse en îlots de Langerhans, qui sont même hypertrophiés dans le cas n° 2. Ces images rappellent l'hyperplasie et l'hypertrophie des îlots de Langerhans décrites chez l'animal soumis à des traitements prolongés de cortisone (Hausberger 1953). Nous n'avons pu mettre en évidence dans nos cas, une prédominance particulière d'un type de cellules insulaires. On a soulevé l'hypothèse que la cortisone, par une action directe sur le pancréas, favoriserait la sécrétion d'insuline pour contre-balancer son effet gluconéogénique (Forsham et coll. 1950). Il se peut que chez l'homme, comme chez l'animal, l'administration prolongée du stéroïde soit suivie d'une hyperplasie des îlots de Langerhans qui permettrait d'augmenter la sécrétion d'insuline.

e) *Gonades*

Les modifications structurales observées au niveau des organes génitaux ne paraissent pas devoir être attribuées au traitement cortisonique. En effet, l'aspect pré-pubertaire du testicule du cas n° 2, s'explique par le fait que le malade n'avait pas encore accompli sa puberté. Les signes de sénescence du cas n° 3. sont en rapport avec l'âge du malade; ce testicule d'ailleurs présente une lignée spermatocytaire complète. Enfin, chez le sujet n° 4, la maladie vasculaire et les infarctus qu'elle a entraînés suffisent à déterminer la sclérose observée et à ralentir la spermiogénèse.

CONCLUSION

Nous avons revu dans ce travail les effets de la cortisone sur la morphologie et les fonctions des glandes endocrines telles qu'on les observe au laboratoire et en clinique. Secondairement nous avons rapporté quatre observations de la Clinique Thérapeutique de sujets traités par de hautes doses de cortisone dans trois cas et de Prednisone dans le dernier cas; nous avons examiné histologiquement les glandes endocrines de ces malades.

La cortisone agit sur l'*hypophyse* en inhibant la sécrétion d'ACTH. Les travaux expérimentaux ne permettent pas de conclure de manière certaine si l'hormone corticotrope s'élabore au niveau de la cellule

basophile ou de la cellule éosinophile. Cependant, des travaux récents étudiant la structure hypophysaire après des doses variables de cortisone et un temps plus ou moins prolongé d'administration, font admettre que c'est la cellule basophile qui sécréterait l'ACTH. Chez l'homme, il semble que la *dégranulation* de la cellule basophile représente la modification hypophysaire principale due à la cortisone. Cette dégranulation s'accompagne d'une transformation de la cellule dans son ensemble qui peut conduire à la hyalinisation protoplasmique. A côté de ce type cellulaire rappelant la cellule de Crooke et que nous avons effectivement retrouvé en plus ou moins grand nombre dans nos quatre cas, nous avons observé, dans deux cas, des cellules basophiles pâles, tuméfiées, en voie de lyse atteignant quatre à cinq fois le volume des cellules habituelles. Ces éléments représentent probablement également une forme d'évolution de la cellule basophile sous l'influence de la cortisone.

L'inhibition de la sécrétion d'ACTH entraîne une atrophie secondaire de la *surrénale* dont le cortex peut être réduit à une mince feuille. L'atrophie porte principalement sur la zone fasciculée et la zone réticulée. Elle s'accompagne d'une disparition des lipides à ce niveau. Nous avons retrouvé chez nos quatre sujets les modifications structurales classiques du traitement. On sait que l'atrophie surrénalienne s'accompagne d'une hypofonction de la glande, qui peut persister parfois plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. La fatigabilité et l'hypoglycémie sont fréquentes au moment du sevrage cortisonique.

On traite l'atrophie surrénalienne post-cortisonique par la cure d'ACTH prescrite en fin de traitement. D'autre part, dans les périodes où l'on observe une diminution de l'efficacité d'un traitement cortisonique, ce qui correspond généralement avec un fléchissement ou une inversion du test de Thorn, il est recommandé d'administrer pendant quelques jours de petites doses d'ACTH; cela restaure souvent l'effet thérapeutique et rétablit conjointement la réponse éosinopénique à la corticotrophine. On a signalé quelques cas d'accidents graves provoqués par l'ACTH prescrite après la cortisone. C'est pourquoi, lorsqu'un organisme subit l'association d'une agression violente, telle qu'une intervention chirurgicale ou une infection grave, et d'une insuffisance surrénalienne secondaire au traitement cortisonique, il faut utiliser l'hydrocortisone intraveineuse dans la thérapeutique d'urgence. En principe, tout malade ayant reçu des doses importantes de cortisone dans les trois à six mois précédant une intervention chirurgicale est justiciable d'une thérapeutique cortisonique préventive au moment de l'opération.

L'association de stéroïdes androgéniques à la cortisone pour prévenir l'atrophie surrénalienne n'a pas donné en clinique les résultats escomptés d'après l'expérimentation chez le rat.

La cortisone semble déprimer la fonction *thyroïdienne*, ce qui s'apprécie en clinique par une diminution de la captation d'iode radioactif et un abaissement de l'iode protéique sérique. Des traitements prolongés peuvent entraîner une hypothyroïdie durable. Chez nos sujets, nous avons

observé au niveau de la thyroïde des images évoquant la phase de repos : un épithélium vésiculaire aplati, un colloïde dense ou acidophile, sans vacuoles de résorption.

Les effets de la cortisone sur l'hormone thyroïdienne sont encore mal définis. On sait que la TTH s'élabore au niveau de la cellule basophile hypophysaire; il se peut donc que les phénomènes de dégranulation observés au niveau de cette cellule basophile intéressent la sécrétion thyroïdienne en même temps que la sécrétion corticotrope.

La cortisone semble, par une action directe sur le *pancréas* favoriser secondairement la sécrétion d'insuline pour compenser son effet gluconéogénique à partir des protéides et des lipides. Chez le sujet normal, en effet, on observe que la courbe d'hyperglycémie provoquée, qui est du type pré-diabétique au début du traitement, reprend un aspect normal au bout de quelques jours. Nous avons observé chez nos sujets une hyperplasie des îlots de Langerhans qui apparaissent même hypertrophiés dans un cas. Cette image rappelle celle qui a été décrite chez le cobaye après traitement cortisonique.

La cortisone a peu d'effets sur les *organes génitaux*, en clinique. Chez la femme elle ne modifie généralement pas le cycle menstruel. Nous n'avons pu mettre en évidence de modifications structurales dues à la cortisone au niveau des gonades de nos sujets.

En conclusion, nous insisterons sur le fait que la cortisone, alors même qu'elle est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires, reste une hormone surrénalienne, ce qui signifie qu'elle s'intègre dans un système de régulation intéressant la plupart des glandes endocrines. On ne peut administrer de la cortisone sans modifier plus ou moins profondément la fonction de l'hypophyse et de la surrénale, accessoirement celle de la thyroïde et du pancréas.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT A., A. Tenny, E. Ford. — The effect of cortisone and corticotropin on the biologic decay of thyroidal radioiodine.
Endocrinology 50 : 324 (1952).
- d'ANGELO S. A., A. S. Gordon, H. A. Charipper. — The effect of inanition on the anterior-pituitary adrenocortical interrelationship in the guinea-pig.
Endocrinology 42 : 399 (1948).
- ANTOPOL W. — Anatomic changes produced in mice by treatment with excessive doses of cortisone.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 73 : 262 (1950).
- ANTOPOL W., S. Glaubach, H. Quittner. — Experimental observations with massive doses of cortisone.
Am. J. Path. 27 : 705 (1951).
- ANTOPOL W. — Anatomical changes produced with excessive doses of cortisone in the normal mouse, the fetus and the offspring.
Am. J. Path. 29 : 612 (1953).
- ASHBEL R., Seligman A. M. — A new reagent for the histo-chemical demonstration of active carbonyl groups.
Endocrinology 44 : 565 (1949).
- BACCHUS H. — Cytochemical study of the adrenal cortex of the rat under salt stresses.
Am. J. Physiol. 163 : 326 (1950).
- BACCHUS H. — Ascorbic Acid and the physiology of the pituitary-adrenal axis.
A.R.O.S. 1954 p. 127.
- BARTTER F. C., F. Albright, A. P. Forbes, A. Leaf, F. Dempsey, E. Carroll. — The effect of ACTH and cortisone in the adreno-genital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia; an attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern.
J. Clin. Investigation 30 : 237 (1951).
- BASTENIE P. A., K. Kowalewski. — Observations sur l'action antithyroïdienne de l'ACTH et de la cortisone chez le rat.
Ann. Endocrinol. 12 : 613 (1951 a).
- BASTENIE P. A., M. Verbiset, C. Flamand, C. de Lannoy. — Traitement du syndrome adrénogénital par la cortisone.
Congr. franç. méd. XXVIII^e Sess. p. 114 (Bruxelles) (1951 b).
- BASTENIE P. A., K. Kowalewski, M. Verbiest. — Action diabétogène des doses thérapeutiques de cortisone.
Ann. Endocrinol. 12 : 767 (1951 c).
- BASTENIE P. A. — The adreno-genital syndrome.
Lancet July 26 p. 197 (1952 a).
- BASTENIE P. A., W. Gepts, L. Desclin. — Mécanisme d'action de la cortisone sur la thyroïde du rat.
Ann. Endocrinol. 13 : 864 (1952 b).
- BASTENIE P. A., J. R. M. Franckson, V. Conard. — Effect of cortisone on carbohydrate metabolism measured by the glucose assimilation coefficient.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 865 (1953 a).

- BASTENIE P. A., P. Spehl, V. Conard, M. Verbiest, J. R. M. Franckson. — Antidiabetic effect of cortisone in certain cases of steroid diabetes.
Acta med. scandinav. 145 : 341 (1953 *b*).
- BEIERWALTES W. H., W. Q. Wolfson, J. R. Jones and al. — Increase in basal oxygen consumption produced by cortisone in patients with untreated myxedema.
J. Lab. & Clin. Med. 36 : 799 (1950).
- BENNETT H. S. — Localization of adrenal cortical hormones in adrenal cortex of cat.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42 : 786 (1939).
- BENNETT H. S. — Life history and secretion of cells of adrenal cortex of cat.
Am. J. Anat. 67 : 151 (1940).
- BENNETT W. A. — A histopathologic study of the human adrenal gland in patients receiving ACTH and cortisone treatment.
Am. J. Path. 27 : 704 (1951).
- BENNETT W. A. — Histopathologic changes in the adrenal and anterior pituitary in patients treated with cortisone : preliminary impressions.
Staff. Meet. Mayo Clinic 28 : 658 (1953 *a*).
- BENNETT W. A., R. A. Kilby. — The pituitary gland in patients treated with cortisone and ACTH.
Am. J. Path. 29 : 586 (1953 *b*).
- BERGNER G. E., H. W. Deane. — Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone on the cholesterol and ascorbic acid content of the adrenal of the rat and the guinea-pig.
Endocrinology 43 : 240 (1948).
- BERNARD J., G. Deltour. — Les nouveaux traitements des leucosc.
Sem. Hôp. Paris 29 : 3430. Nov. 2. (1953).
- BERSON S. A., R. S. Yalow. — The effect of cortisone on the iodine accumulating function of the thyroid gland in euthyroid subjects.
J. Clin. Endocrinol. 12 : 407 (1952).
- BEST W. R., R. C. Muehrcke, R. M. Kark. — Studies on adrenocortical eosinopenia : a clinical and statistical evaluation of four-hour eosinophil response test.
J. Clin. Investigation 31 : 733 (1952).
- BLISS E. L., D. H. Nelson, L. T. Samuels. — Effects of intra-venous ACTH on blood levels of 17-hydroxy-corticosteroids and circulating leukocytes.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 423 (1954).
- BLIVAIS B. B., R. O. Hanson, R. E. Rosenzweig, K. Mc Niel. — Sexual development in female rats treated with cortisone.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 86 : 678 (1954).
- BOLAND E. W., N. Headley — Effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis.
J.A.M.A. 141 : 301 (1949).
- BONGIOVANNI A. M. — The detection of pregnandiol and pregnantriol in the urine of patients with adrenal hyperplasia. Suppression with cortisone.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 847 (1953).
- BONGIOVANNI E. M., W. R. Eberlein, J. Cara. — Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 409 (1954).
- BOTKIN A. L., H. Jensen. — Effects of various hormones on content and conversion of radioactive iodine (I^{131}) in the rat thyroid.
Fed. Proc. 10 : 164 (1951).
- BROWN E. M. Jr., F. D. Lukens, J. R. Elkington, P. de Moor. — Observations on the metabolic and antiarthritic effects of ACTH and cortisone in diabetics.
J. Clin. Endocrinol. 10 : 1363 (1950).
- BUNIM J. J., A. J. Kaltman, C. Mc Ewen. — Diabetogenic effect of cortisone and ACTH in a non diabetic patient with rheumatoid arthritis.
Am. J. Med. 12 : 125 (1952).

- BUSH I. E., Ciba Foundation. — Colloquia on Endocrinology.
London: Churchill 1953. Vol. 7. p. 210.
- CAIN A. J., R. G. Harrison. — Cytological and histochemical variations in adrenal cortex of albino rat.
J. Anat. 84 : 196 (1950).
- CAMUS J. L., S. Coutourier, M. Pettinaroli, A. Monsaingeon. — Documents sur le blocage des cortico-surrénales par la cortisone en conditions normales et pathologiques.
Sem. Hôp. Paris 66 : 3708 (1954).
- CARA J., L. Wilkins. — The effects on the testes of suppression of adrenal hyperplasia by cortisone.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 834 (1953).
- CATZ B., I. El-Rawi, E. Geiger, P. Starr. — Differences in the effects of cortisone, compound F, ACTH, on the thyroid as revealed by micro-histometry.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 878 (1953).
- CONN J. W., L. H. Louis, C. E. Wheeler. — Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary adrenocorticotrophic hormone — relation to uric acid and metabolism.
J. Lab. & Clin. Med. 33 : 651 (1948).
- COSTE F., F. Delabarre, J. Cayla, Mme Basset. — Accidents dus au sevrage cortisonique.
Rapports de la III^e réunion des endocrinologistes de langue française, Bruxelles 18, 19, 20 juin 1955. p. 25. G. Doin, éd.
- CROOKE E. C. — A change in the basophil cell of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma.
J. Path. & Bact. 41 : 339 (1935).
- CUTULY E., D. R. Mc Cullagh, E. C. Cutuly. — Effects of androgenic sterols in hypophysectomized and in castrated rats.
Am. J. Physiol. 121 : 786 (1938).
- DAVIS M. E., E. J. Plotz, E. Plotz. — A quantitative study of the vascularity of the adrenal gland of the rat during pregnancy and after cortisone treatment.
Endocrinology 52 : 164 (1953).
- DEANE H. W., R. O. Greep. — Morphological and histochemical study of rat's adrenal cortex after hypophysectomy, with comments on liver.
Am. J. Anat. 79 : 117 (1946).
- DEANE H. W. — In Pituitary-Adrenal Function.
Publ. Am. Assoc. Advances Sc. 31 (1951).
- DEANE H. W., S. M. Seligman. — Evaluations of procedures for the cytological localization of ketosteroids.
Vitamins and Hormones 11 : 173 (1953).
- DE COSTA J., M. E. Abelman. — Cortisone and pregnancy : an experimental and clinical study of the effects of Cortisone on gestation:
Am. J. Obst. & Gynec. 64 : 746 (1952).
- DE COSTA J., M. E. Abelman. — Effects of Cortisone on ovulation in the rabbit.
Obst. & Gynec. 1 : 269 (1953).
- DECOURT J., M. F. Jayle, J. Guillermin, J. Louchart. — Effets de la cortisone dans trois cas de virilisme d'origine cortico-surrénalienne.
Ann. d'endocrinol. 13 : 959 (1952).
- DECOURT J., M. F. Jayle, J. Guillermin, R. Henry, J. Louchart. — La cortisone dans le traitement des hyperplasies surrénaliennes congénitales.
Presse Méd. 61 : 310 (1953).
- DEMPSEY E. W., D. L. Bassett. — Histochemistry of the rat ovary.
Endocrinology 33 : 384 (1943).

- DEMPSEY E. W., G. B. Wisłocki. — Observations on some histochemical reactions in human placenta with special reference to significance of lipoids, glycogen and iron.
Endocrinology 35 : 409 (1944).
- DESCLAUX P., A. Soulaïrac, H. Chaneac. — Origine de l'hormone corticotrope à partir des cellules éosinophiles de l'hypophyse.
Compt. rend. Soc. Biol. 147 : 44 (1953).
- DREYFUS G., J. Schiller, M. Zara, J. Hupper, L. Cahn. — Action de la cortisone sur les troubles hypoglycémiques des gastrectomisés.
Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 23 : 922 (1951 a).
- DREYFUS G., M. Zara. — La cellule de Crooke, cellule réactionnelle au cours de l'hypercorticisme.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 67 : 660 (1951 b).
- ELY R. S., R. B. Raile, P. F. Bray, V. C. Kelley. — Studies on 17-hydroxy-corticosteroids.
IV) Evaluations of a Standard ACTH-17-hydroxy-corticosteroids response test in children.
Pediatrics 13 : 403 (1954).
- ENGLEMAN E. G., M. A. Krupp, H. P. Johnson, J. E. Welsh, H. F. Wrenn, W. R. King. — Adrenal function during long-term therapy with cortisone.
Arch. Int. Med. 91 : 1 (1953).
- EVANS H. J. — Actions of Cortisone on developing chick embryo.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 83 : 31 (1953).
- FINERTY J. C., B. Briseno-Castrejon. — Quantitative studies of cell types in the rat hypophysis following unilateral adrenalectomy.
Endocrinology 44 : 293 (1949).
- FORSHAM P. H., G. W. Thorn, T. H. Frawley, L. W. Wilson. — Studies on the functional state of the adrenal cortex during ACTH and cortisone therapy.
J. Clin. Investigation 29 : 812 (1950).
- FORTIER C. S. Yarrarazaval, H. Selye. — Limitations of the ACTH-regulating effect of corticoids.
Am. J. Physiol. 159 : 443 (1949).
- FOSTER W. C. — Effect of cortisone on tissue protein-bound iodine and iodine content of thyroid gland.
Federation Proc. 11 : 48 (1952).
- FRASER C. G., F. S. Preuss, W. D. Bigford. — Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy.
J.A.M.A. 149 : 1542 (1952).
- FREDRICKSON D. S. — Effect of massive cortisone therapy on thyroid function.
The Assn. for the Study of Intern. Secr. 33rd Meet.
Atlantic City p. 31 (1951).
- FREDRICKSON D. S., P. H. Forsham, G. W. Thorn. — The effect of massive cortisone therapy on measurements of thyroid function.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 541 (1952).
- GABRILOVE J. L., L. J. Soffer. — The relation of the adrenal to thyroid function.
42nd Meeting Am. Soc. Clin. Investigation p. 24, May 1950.
- GARDNER L. I. — Increased plasma 17-corticosteroid concentration in congenital adrenal hyperplasia.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 83 : 251 (1953).
- GASTINEAU C. F., G. B. Logan, A. Albert, H. L. Mason. — Use of Cortisone for congenital adrenal hyperplasia in the male : report of a case.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 724 (1953).

- GAUNT R., C. Howell, N. Antonchak. — The effect of other steroids on the response to cortisone.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 958 (1952).
- GAUNT R., C. H. Tuthill, N. Antonchak, J. H. Leatham. — Antagonists to cortisone : an ACTH-like action of steroids.
Federation Proc. 12 : 49 (1953).
- GELLER W., J. S. La Due, G. B. S. Glass. — Insulin-resistant diabetes precipitated by cortisone and reverse by nitrogen mustard.
Arch. Int. Med. 87 : 124 (1951).
- GEMZELL C. A., D. C. Van Dyke, C. A. Tobins, H. M. Evans. — Increase in the formation and secretion of ACTH following adrenalectomy.
Endocrinology 49 : 325 (1951).
- GIRAUD G., H. Latour, A. Lévy, C. Combier, P. Puech. — Hyperfonctionnement thyroïdien au décours des traitements par ACTH et cortisone.
Montpellier méd. p. 90, sept. 1952.
- GOLDBERG M. B. — Experience with long-term cortisone therapy in congenital adrenocortical hyperplasia.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 389 (1954).
- GOMORI G. — Histochemical reactions for lipid aldehydes and ketones.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 51 : 133 (1942).
- GREEP R. O., Deane H. W. — Cytochemical evidence for the cessation of hormone production in the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex after prolonged treatment with DCA.
Endocrinology 40 : 417 (1947).
- GREEP R. O. — Cytology and cytochemistry of adrenal cortex.
Ann. N-Y Acad. Sci. 50 : 596 (1949).
- GUILBEAU J. A. Jr. — Effects of cortisone on the fetus.
Am. J. Obst. & Gynec. 65 : 227 (1953).
- HALL T. C., B. H. Mc Cracken, G. W. Thorn. — Skin pigmentation in relation to adrenal cortical function.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 243 (1953).
- HALMI N. S. — Histophysiology of pituitary ACTH secretion.
Am. J. Physiol. 167 : 792 (1951).
- HALMI N. S. — Cortisone and action of exogenous thyrotrophin in hypophysectomized rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80 : 175 (1952 a).
- HALMI N. S., S. B. Barker. — Histo-physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid.
Endocrinology 51 : 127 (1952 b).
- HARRIS G. W., Cl. Fortier, F. R. S. Fortier. — The regulation of anterior pituitary function with special reference to the secretion of adrenocorticotrophic hormone.
A.R.O.S. 1954 p. 106.
- HAUSBERGER F. X. — Steroid diabetes in guinea-pigs and the role of insulin in the adaptation to cortisone administration.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 863 (1953 a).
- HAUSBERGER F. X., A. J. Ramsay. — Steroid diabetes in guinea-pigs. Effects of cortisone administration in urinary glucose, nitrogen excretion, fat deposition and the islets of Langerhans.
Endocrinology 53 : 423 (1953 b).
- HECHTER O., G. Pincus. — Genesis of adreno-cortical secretion.
Phys. Reviews 34 : 459 (1954).

- HENCH P. S., E. C. Kendall, C. H. Slocumb, H. F. Polley. — Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. A study in clinical physiology.
Arch. Int. Med. 85 : 548 (1950).
- HERLANT M. — Nouveaux arguments en faveur de la sécrétion de la corticotrophine par les granulations acidophiles de l'hypophyse.
Compt. Rend. Soc. Biol. 147 : 528 (1953).
- HIGGINS G. M., K. A. Woods, W. A. Bennett. — Some observations on the physiologic activity of Δ 4,6 dehydrocortisone (diene).
Endocrinology 48 : 175 (1951).
- HILL S. R., P. S. Reiss, P. H. Forsham, G. W. Thorn. — The effect of adrenocorticotrophin and cortison on thyroidal function; thyroidoadrenocortical relationships.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 10 : 1375 (1950).
- HILLS A. G., P. H. Forsham, C. A. Finch. — Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocortical hormon (ACTH) in man.
Blood 3 : 755 (1948).
- HOET J. P. — L'exaltation de l'action diabétogène de la cortisone dans la maladie d'Addison.
Ann. d'endocrinol. 12 : 847 (1951).
- HOUSSAY B. A., R. R. Rodriguez, A. F. Cordeza. — Prevention of experimental diabetes with adrenal steroids.
Endocrinology 54 : 550 (1954).
- HUBBLE D. — Treatment of the adrenogenital syndrome with cortisone.
Lancet Sept. 6 : 464 (1952).
- HUME D. M. — The neuroendocrine response to surgery : present state of the problem.
Ann. Surg. 138 : 548 (1953).
- INGLE D. J., G. M. Higgins. — Regeneration of the adrenal gland following enucleation.
Am. J. M. Sc. 196 : 232 (1938 a).
- INGLE D. J., G. M. Higgins, E. C. Kendall. — Atrophy of adrenal cortex in rat produced by administration of large amounts of cortin.
Anat. Rec. 71 : 363 (1938 b).
- INGLE D. J., R. Sheppard, J. S. Evans, M. H. Kuizenga. — A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat.
Endocrinology 37 : 341 (1945).
- INGLE D. J. — Tolerance of normal and adrenalectomized rats for cortisone acetate.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 79 : 184 (1952).
- JAILER J. W., J. Louchart, G. F. Cahill. — Adrenal virilism.
I Diagnosis considerations and treatment.
J.A.M.A. 150 : 575 (1952).
II Metabolic studies.
J. Clin. Investigation 31 : 880 (1952).
- JAILER J. W., J. J. Gold, S. Liebermann. — The effect of cortisone upon the urinary 17-ketosteroid excretion in various adrenal states.
J. Clin. Investigation 32 : 578 (1953 a).
- JAILER J. W., J. Louchart, J. J. Gold, A. I. Knowlton. — The effect of cortisone on the urinary excretion of 17-ketosteroid in patients with Cushing's syndrome.
J. Clin. Investigation 32 : 449 (1953 b).
- JONES I. C. — The relationship of the mouse adrenal cortex to the pituitary.
Endocrinology 45 : 514 (1949).
- JONES I. C., A. Wright. — Some aspects of zonation and function of the adrenal cortex.
IV The histology of the adrenal in rats with diabetes insipidus.
J. Endocrinol. 10 : 266 (1954).

- JORES A. — Observations concernant les effets de la cortisone dans un cas de syndrome adrénogénital chez un homme adulte.
Ann. d'endocrinol. 14 : 239 (1953).
- KAHNT F. W., A. Wettstein. — The 11-oxidation of DOC and Reichstein's compound S with and of homogenates of animal organs. Formation of corticosterone and 17-hydroxycorticosterone.
Helv. Chem. acta 34 : 1790 (1951).
- KELLEY V. C., R. S. Ely, S. B. Raile. — Metabolic studies in patients with congenital adrenal hyperplasia; effects of cortisone therapy.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 1140 (1952 a).
- KELLEY V. C., R. S. Ely, R. B. Raile, P. F. Bray. — Comparison of eosinophil and circulating 17-hydroxy-corticosteroid response to epinephrine and ACTH.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 81 : 611 (1952 b).
- KEPLER E. J. — Diseases of the adrenal glands. A review with special reference to the clinical aspects.
Arch. Int. Med. 56 : 105 (1935).
- KINSELL L. W., G. D. Michaels, S. Margen, L. Boling, J. W. Partridge. — The evidence for acceleration of neoglucogenesis from fat by ACTH, cortisone, and related compounds.
J. Endocrinol. & Metab. 12 : 945 (1952).
- KNOBIL E., F. G. Hofmann, R. O. Greep. — Failure of MAD to prevent compensatory atrophy of the adrenal in the rhesus monkey.
Endocrinology 53 : 242 (1953).
- KOBERNICK S. D., R. H. More. — Diabetic state with hydropic changes in the pancreas produced in rabbits by cortisone.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74 : 602 (1950).
- KOWALSKI H. J., W. E. Reynolds, D. D. Rutstein. — Changes in white blood cells counts after administration of cortisone acetate of healthy ambulatory individuals.
J. Lab. & Clin. Med. 40 : 841 (1952).
- KRAUS E. J., O. Traube. — Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse.
Virchow Archiv 268 : 315 (1928).
- KUHL W. J. Jr., M. Ziff. — Alteration of thyroid function by ACTH and cortisone.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 554 (1952).
- KUPPERMANN H. S., R. Finkler, J. Burger. — Failure of MAD to inhibit adrenal suppression by cortisone in the human.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 810 (1954).
- KYLE L. H., W. P. Walsh, P. D. Doolan. — Corticotrophin (ACTH) and adrenal hormones during operative stress in endocrine diseases.
Arch. Int. Med. 91 : 283 (1953).
- LANDAU R. L., A. T. Kenyon. — What is the effect of cortisone or ACTH on seminal function?
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 1150 (1953).
- LANDING B. H., Feriozi D. — Effects of ACTH and cortisone on the adrenals and pituitaries of children with acute leukemia.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 910 (1954).
- LANE N., R. C. de Bodo. — Generalized adrenocortical atrophy in hypophysectomized dogs and correlated functional studies.
Am. J. Physiol. 168 : 1 (1952).
- LAQUEUR G. L. — Cytological changes in human hypophysis after cortisone and ACTH treatment.
Science 112 : 429 (1950).

- LAQUEUR G. L. — Pituitary changes in diseases of the adrenal cortex.
Am. J. Path. 27 : 707 (1951).
- LAROCHE G., J. Cheymol, J. Tremolières, M. Pellet, A. Corteel. — Effet de la cortisone dans un cas de syndrome adrénogénital. Action temporairement favorable.
Ann. d'endocrinol. 13 : 62 (1952).
- LEATHEM J. H., B. J. Brent. — Influence of pregnenolone on spermatogenesis in hypophysectomized adult rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 52 : 341 (1943).
- LE COMPTE P. M. — Width of adrenal cortex in lymphatic leukemia, lymphosarcom, and hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. 9 : 158 (1949).
- LEDERER J. — Influence de la Cortisone sur l'activité thyroïdienne.
Ann. d'endocrinol. 13 : 871 (1952).
- LERNER A. B., K. Shizume, I. Bunding. — The mechanism of endocrine control of melanin pigmentation.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 1453 (1954).
- LEROY P. — Effets de la cortisone sur le testicule des mammifères et des oiseaux.
Compt. Rend. Acad. Sc. 233 : 976 (1951).
- LEROY P. — Dissociation spermato-diastématique sous l'influence de la cortisone chez le rat adulte, surrénalectomisé et hypophysectomisé.
Compt. Rend. Acad. Sc. 234 : 2230 (1952 a).
- LEROY P. — Réactions testiculaires de l'oiseau soumis à des injections de cortisone.
Ann. d'endocrinol. 13 : 991 (1952 b).
- LEWIS R. A., S. de Majo, E. Rosemberg. — The effects of 17-vinyltestosterone upon the rat adrenal.
Endocrinology 45 : 564 (1949).
- LONG C. N. H. — Recent studies on the functions of the adrenal cortex.
Bull. New-York Acad. Med. 23 : 260 (1947 a).
- LONG C. N. H. — The conditions associated with the secretion of the adrenal cortex.
Federation Proc. 6 : 461 (1947 b).
- LONG C. N. H. — Regulation of ACTH secretion.
Recent Progress in Hormone Research 7 : 75. Academic Press Inc. Publ. New-York (1952).
- LUFT R., U. S. von Euler. — Excretion of catechol amines during administration of ACTH, cortisone and DCA.
Metabolism 1 : 179 (1952).
- MACH R. S. — Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et à la cortisone.
Schw. Med. Wochft. 81 : 155 (1951).
- MAC KAY E. M., L. L. Mac Kay. — Compensatory hypertrophy of the adrenal cortex.
J. Exper. Med. 43 : 395 (1926).
- MASON A. S. — Functioning malignant islet cell tumour of pancreas. Primary removed metastases in liver seen. Recurrence of hyperinsulism treated with cortisone.
Proc. Roy. Soc. Med. 46 : 305 (1953).
- MASON S. A., C. J. Morris. — Congenital adrenal-cortical hyperplasia.
Lancet Jan. 17 : 116 (1953).
- Mc CANN S. M. — Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat.
Am. J. Physiol. 175 : 13 (1953).
- MERCIER-PAROT L., Tuchmann-Duplessis H. — Action des extraits surrénaliens, des œstrogènes et de la thyroxine sur l'appareil thyro-surrénalien du rat.
Compt. Rend. Soc. Biol. 145 : 836 (1951).

- MIGEON C. J., L. I. Gardner. — Urinary estrogens (measured fluorimetrically and biologically in hyperadrenocorticism. Influence of Cortisone, compound F, compound B, and ACTH.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 1513 (1952 a).
- MIGEON C. J. — Effects of cortisone on lipids of serum, liver and testes in intact and adrenalectomized rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80 : 571 (1952 b).
- MIGEON C. J., L. I. Gardner, J. F. Crigler Jr., L. Wilkins. — Effects of cortisone treatment for 28 days on radio-iodine metabolism in normal rats and adrenalectomized rats maintained with desoxycorticosterone.
Endocrinology 51 : 117 (1952).
- MILLER A. M., R. I. Dorfman. — Metabolism of steroid hormones : isolation of 13 steroid metabolites from patients with (probable) adrenal hyperplasia.
Endocrinology 46 : 514 (1950).
- MONEY W. L., L. Kirschner, L. Krainstz, P. Merrill, R. W. Rawson. — Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine uptake of the thyroid gland in the rat.
J. Clin. Endocrinol. 10 : 1282 (1950).
- MOORE C. R. — Adrenal cortical secretions in relation to the reproductive system in the rat.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 330 (1953).
- MUEHRCKE R. C., J. L. Lewis, R. M. Kark. — Effects of cortisone and heparin on eosinophils in defibrinated human blood.
Science 115 : 377 (1952).
- MUSSO E., R. Borth, R. S. Mach. — Dépistage d'insuffisance surrénalienne après traitement prolongé à la cortisone par le test des 48 heures à l'ACTH.
J. Suisse de Méd. 81 : 1018 (1951).
- NELSON D. H., L. T. Samuels, D. G. Williams, F. H. Tyler. — Levels of 17-hydroxycorticosteroids in peripheral blood of human subjects.
J. Clin. Endocrinol. 11 : 1026 (1951).
- NELSON D. H., A. A. Sandberg, J. G. Palmer, F. H. Tyler. — Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids following the administration of adrenal steroids and their relations to levels of circulating leukocytes.
J. Clin. Investigation 31 : 843 (1952).
- NICHOLS J. — Effects of electrolyte imbalance on the adrenal gland.
Arch. Path. 45 : 717 (1948).
- O' DONNELL W. M., S. S. Fujans, J. G. Weinbaum. — Human adrenal cortex after administration of ACTH and cortisone. Morphologic changes.
Arch. Int. Med. 88 : 28 (1951).
- OGRYZLO M. A., A. G. Gornull. — Variations in potency of ACTH preparations; inadequacy of present methods of standardization.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 165 (1953).
- OLSON R. E., H. W. Deane. — Physiological and cytochemical study of kidney and adrenal cortex during acute choline deficiency in weanling rats.
J. Nutrition 39 : 31 (1949).
- O'NEAL L. W., P. Heinbecker. — Failure of cortisone to influence thyroid function.
Endocrinology 53 : 239 (1953).
- OSNES M., R. K. Thorsen. — Cortisone and corticotropin treatment in insuloma.
Acta med. scandinav. 145 : 44 (1953).
- PASHKIS K. E., D. Epstein, A. Cantarow, G. Friedler. — Influence of adrenal hormones on thyroid function in the hypophysectomized rat.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 939 (1952).

- PAYNE R. W. — Relationship of pituitary and adrenal cortex to ovarian hyperemia reaction in the rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 77 : 242 (1951 a).
- PAYNE R. W. — Relationship of pituitary and adrenal cortex to ovarian hyperemia reaction in the immature rat.
Fed. Proc. 10 : 103 (1951 b).
- PERERA G. A., T. C. Fleming, K. L. Pines, M. Crymble. — Cortisone in hypertensive vascular disease.
J. Clin. Investigation 29 : 739 (1950).
- PERRY W. F. — The action of cortisone and ACTH on thyroidal function.
Endocrinology 49 : 214 (1951).
- PERRY W. F., G. R. Cumming. — Adrenal succinic dehydrogenase activity determined by the reduction of tetrazolium salt by adrenal homogenate.
Endocrinology 50 : 385 (1952).
- PORTER R. W. — The central nervous system and stress induced eosinopenia.
Recent Progress in Hormone Research 9.
Academic Press Inc. Publ. N.Y. (1954).
- PROCTOR E. L. A. J. Rawson. — Adrenal cortical failure following treatment with cortisone and ACTH : report of a case.
Am. J. Clin. Path. 21 : 158 (1951).
- RASMUSSEN A. T. — The percentage of the different types of cells in the male adult human hypophysis.
Am. J. Path. 5 : 263 (1929).
- RASMUSSEN A. T. — The percentage of the different types of cells in the anterior lobe of the hypophysis in the adult human female.
Am. J. Path. 9 : 459 (1933).
- REDDY W. J., D. Jenkins, G. Thorn. — Estimation of 17-hydroxycorticoids in urine.
Metabolism 1 : 511 (1952).
- REISS R. S., P. H. Forsham, G. W. Thorn. — Studies on the interrelationship of adrenal and thyroid function.
J. Clin. Endocrinol. 9 : 659 (1949).
- SALASSA R. M., W. A. Bennett, F. R. Keating, R. G. Sprague. — Postoperative adrenal cortical insufficiency : occurrence in patients previously treated with cortisone.
J.A.M.A. 152 : 1509 (1953 a).
- SALASSA R. M., F. R. Keating Jr., R. G. Sprague. — Clinical aspects of suppression of adrenal cortical function after use of cortisone.
Proc. Soc. Meet. Mayo Clinic 28 : 662 (1953 b).
- SANDBERG A. A., D. H. Nelson, J. G. Palmer, L. T. Samuels, F. H. Tyler. — The effect of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 629 (1953).
- SAYERS G., M. A. Sayers. — Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress.
Endocrinology 40 : 265 (1947).
- SAYERS G. — The adrenal cortex and hemœostasis.
Physiol. Rev. 30 : 241 (1950 a).
- SAYERS G. — Regulation of pituitary adreno-corticotrophic activity in : Adrenal Cortex Tr. Second. Conf. Nov. 16-17, p. 48 (1950 b).
- SAYERS G. — Discussion of Dr Selye's paper. Mechanisms through which the adrenal cortex produces qualitatively different effects.
In: Adrenal Cortex Tr. Fourth Conf. Nov. 12-14, p. 91 (1952).

- SCHILLER J., R. Picard, H. Chimenis. — Emploi de la cortisone dans un cas de diabète juvénile instable.
Presse méd. 60 : 25-1408 (1952 a).
- SCHILLER J., M. Zara, L. Cahn, E. A. Tyan. — Cortico-surrénale et métabolisme hydrocarboné (Contribution à l'étude du diabète stéroïde).
Sem. Hôp. Paris 38 : 1582 (1952 b).
- SCHWEITZER M., M. E. Long. — Partial maintenance of the adrenal cortex by anterior pituitary grafts in fed and starved guinea-pigs.
Endocrinology 46 : 191 (1950).
- SELYE H. — Compensatory adrenal atrophy of the adrenals.
J.A.M.A. 115 : 2246 (1940).
- SEVERINGHAUS A. E. — Cytology of anterior pituitary gland of post-menopausal woman.
J. Clin. Endocrinol. 4 : 583 (1944).
- SIMPSON S. L. — Cortisone in adrenal virilism.
Lancet July 12, p. 91 (1952).
- SLOCUMB C. H., H. F. Polley, P.S. Hench, E. C. Kendall. — Effects of cortisone and ACTH on patients with rheumatoid arthritis.
Proc. Staff. Meet Mayo Clinic 25 : 476 (1950).
- SOFFER L. J., J. L. Gabrilove, J. W. Jailer. — Role of adrenal in uptake of I 131 by the thyroid following parenteral administration of epinephrine.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 71 : 117 (1949).
- SOKOLOFF L., J. T. Sharp, E. H. Kaufman. — The adrenal cortex in rheumatic disease. Pathological study with special reference to effects of cortisone and corticotropin.
Arch. Int., Med. 88 : 627 (1951 a).
- SOKOLOFF L., J. T. Sharp, E. H. Kaufman. — The effects of ACTH and cortisone on the human adrenal gland.
Am. J. Path. 27 : 706 (1951 b).
- SOLIVAL A. R. L. J. Soffer. — The influence of cortisone and ACTH on urinary gonadotropin excretion.
J. Clin. Endocrinology 11 : 677 (1951).
- SOURKES T. L., P. Hemage. — The effects of cortisone in vivo on the oxydation metabolism of the rat adrenal.
Endocrinology 49 : 601 (1951).
- SPARK C. — Simple differential stain for human hypophysis.
J. Lab. & Clin. Med. 20 : 508 (1935).
- SPRAGUE R. G., M. H. Power, H. L. Mason. — Effect of synthetic compound E (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone) in two patients with Addison's disease, and in one with coexisting Addison's disease and diabetes mellitus.
J. Clin. Investigation 28 : 812 (1949).
- SPRAGUE R. G. — Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man.
Arch. Int. Med. 85 : 199 (1950 a).
- SPRAGUE R. G. — Observations on pathogenesis of Cushing's syndrome.
Proc. Am. Diabetes 10 : 35 (1950 b).
- SPRAGUE R. G. — Physiological effects of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone in man.
J.A.M.A. 144 : 1345 (1951).
- STEBBINS R. B. — Cytochemical changes in the adrenal cortex of the rat following administration of cortisone.
Fed. Proc. 9 : 345 (1950).
- STEIN F. — Die Morphologie des Hypophysenvorderlappens der Ratte nach experimentellen Gaben von Cortison.
Virchows Archiv Path. Anat. 326/5 : 590 (1955).

- SWANN H. G. — Pituitary-adrenocortical relationship.
Physiol. Rev. 20 : 493 (1940).
- SYDNOR K. L., G. Sayers, H. Brown, F. H. Tyler. — Preliminary studies on blood ACTH in man.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 891 (1953 a).
- SYDNOR K. L., V. C. Kelley, R. B. Raile, R. S. Ely, G. Sayers. — Blood adrenocorticotrophin in children with congenital adrenal hyperplasia.
Proc. Soc. Biol. & Med. 83 : 729 (1953 b).
- THORN G. W., H. P. Forsham, F. T. G. Prunty, A. G. Hills. — A test for adrenal cortical insufficiency.
J.A.M.A. 137 : 1005 (1948).
- THORN G. W., P. H. Forsham, T. F. Prawley, S. R. Hills and al. — Medical progress : Clinical usefulness of ACTH and cortisone.
New England J. Med. 242 : 783 (1950).
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Modifications hypophyso-surrénaliennes du rat traité par la cortisone.
Compt. Rend. Acad. Sc. 232 : 1610 (1951 a).
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Modifications anté-hypophysaires en rapport avec la sécrétion corticotrope.
Ann. d'endocrinol. 12 : 742 (1951 b).
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Rôle de la surrénale dans la sécrétion anté-hypophysaire corticotrope.
Presse méd. 82 : 1749 (1951 c).
- TURIAF J., L. Zizine, Y. Jeanjean. — La prophylaxie par la testostérone de l'atrophie surrénalienne provoquée par les traitements à la cortisone.
Presse méd. 61 : 817 (1953 a).
- TURIAF J. — Actions protectrice de la testostérone sur la cortico-surrénale pendant l'administration de la cortisone. (Etude expérimentale. Application thérapeutique).
Presse méd. 61 : 825 (1953 b).
- WELLS, B. B., E. C. Kendall. — Influence of corticosterone and C₁₇-hydroxydehydrocorticosterone (cpd E) on somatic growth.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 15 : 324 (1940).
- WILKINS L., R. A. Lewis, R. Klein, L. Gardner and al. — Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone.
J. Clin. Endocrinol. 11 : 1 (1951).
- WILKINS L., L. I. Gardner, J. F. Crigler Jr., H. Silverman, C. G. Migeon. — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. I. Comparison of oral and i-m administration of cortisone with a note on the suppressive action of compound F and G on the adrenal.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 257 (1952 a).
- WILKINS L., J. F. Crigler Jr., S. H. Silverman, L. I. Gardner, C. J. Migeon. — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. II. The effects of cortisone on sexual and somatic development with an hypothesis concerning the mechanism of feminization.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 277 (1952 b).
- WILKINS L., J. F. Crigler Jr., S. H. Silverman, L. I. Gardner, C. J. Migeon. — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. III. The control of hypertension with cortisone, with a discussion of variations of the type of adrenal hyperplasia and a report of a case with probable defect of carbohydrate regulating hormones.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12 : 1015 (1952 c).

- WILKINS L., J. Cara. — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 287 (1954).
- WILLIAMS D. I. — Adrenogenital syndrome.
Brit. Med. J. June 12 : 1375 (1954).
- WINTER C., R. H. Silber, H. C. Stoerk. — Production of reversible hyperadrenocorticism in rats by prolonged administration of cortisone.
Endocrinology 47 : 60 (1950).
- WINTER C., H. L. Hollings, R. B. Stebbins. — The effect of androgenic hormones upon the adrenal atrophy produced by cortisone injections and upon the anti-inflammatory action of cortisone.
Endocrinology 52 : 123 (1953).
- WOLFSON W. Q., W. H. Beierwaltes, W. D. Robinson and al.
Corticogenic hypothyroidism; its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH and cortisone.
J. Lab. & Clin. Med. 36 : 1005 (1950).
- WOODBURY D. M., B. M. Ghosh, G. Sayers. — Modification of STH action by ACTH and cortisone in hypophysectomized rats.
The Assn. for the Study of Internal Secretions 33rd Meet Atlantic City p. 32 (1951).
- WOODBURY D. M., D. T. Goates, G. R. Lee, C. B. Williams and al. — Effects of cortisone on the distribution of Radioiodine in control, thyroxine, and TSH-treated rats.
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 822 (1954).
- YOFFEY J. M., J. S. Baxter. — Histochemical changes in suprarenal gland of adult male rat.
J. Anat. 83 : 89 (1949).
- ZIZINE L., M. E. Simpson, H. M. Evans. — Direct action of male sex hormone on the adrenal cortex.
Endocrinology 47 : 97 (1950).
- ZIZINE L. — Action comparative des androgènes, des œstrogènes et de la progestérone sur l'atrophie surrénalienne produite par la cortisone.
Soc. Biol. 146 : 910 (1952).

Nos remerciements vont à la Maison Max Ritter, Fabrique de produits pharmaceutiques et chimiques, de Zürich, qui a bien voulu apporter sa contribution à l'impression de cette thèse.

Imprimé en Suisse.